25К

Н. Я. Демьянов

Проф. Петровской Сел.-Хоз. Академии

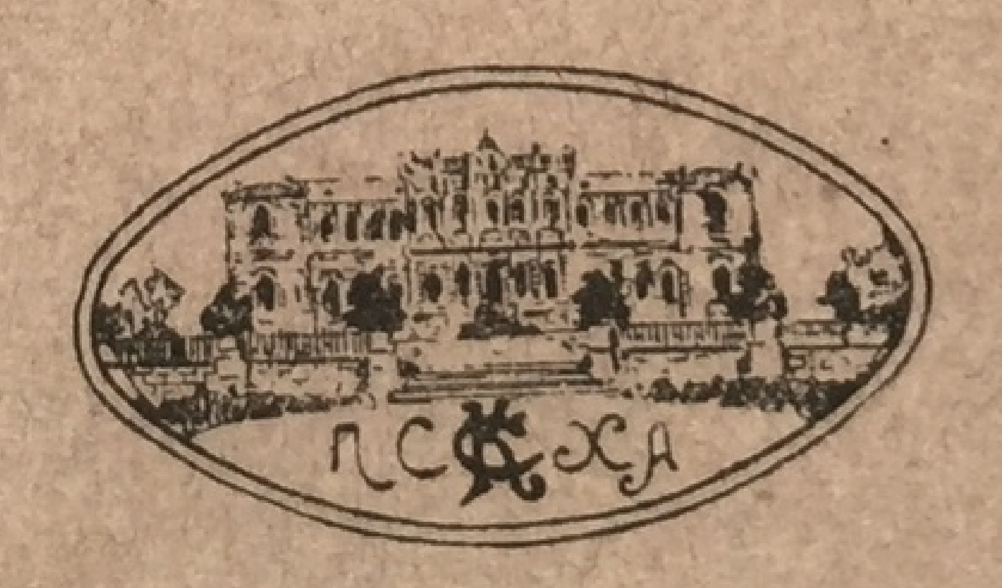
Агрохимическая химия

Азотистые гетероциклы и алкалоиды

КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ,


составленный Н. Д. ПРЯНИШНИКОВЫМ

под редакцией Н. Я. ДЕМЬЯНОВА



Книгоиздательство Студентов Петровской С.-Х. Академии

МОСКВА—1923



Н. Я. ДЕМЬЯНОВ.
Профессор Петровской С.-Х. Академии.

АГРОНОМИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.

АЗОТИСТЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ И АЛКАЛОИДЫ.

Конспект лекций, составленный студентом Н. Д. Прянишниковым.

Под редакцией Н. Я. Демьянова.

МОСКВА.
Книгоиздательство студентов Петровской Сельско-Хоз. Академии
1923.

Арендатор 19-й типографии М. С. Н. Х.—Книгоиздательство
студентов Петровской Сельско-Хоз. Академии и К°.
Главлит № 3069 Долгоруковская № 33.
Тираж 3000.

Оглавление.

ПРЕДИСЛОВИЕ.

Настоящая книжка представляет краткое изложение лекций, читанных мною в 1921 году в Петровской С.-Х. Академии, составленное Н. Д. Прянишниковым под моей редакцией. При составлении он пользовался собственными записками и стенографическими записками студ. Д. П. Волощика, а также отдельными указаниями и дополнениями с моей стороны.

Для желающих ближе ознакомиться с вопросами, излагаемыми в настоящем очерке, можно указать кроме общих подробных руководств по органической химии и биохимии — Рихтера, Шмидта и особенно Абдергальдена (последнее немецкое издание 1921 г.) Эйлера-химия растений (все на немецком языке) — еще и следующие сочинения:

Hugo Bauer. Der heutige Stand der Synthese von Pflanzenalcaloide. Braunschweig 1913.
G. Guggenheim. Die biogene Amine. Berlin 1920.
Barger G. The. simpler natural Bases. 1914.

И особенно обстоятельный очерк И. С. Ячникова: Гетероциклы в алкалоидах и протеинах. Известия М. С.-Х. Института 1916, книга 3 — содержащий обширную литературу, как отдельных сочинений, так и журнальных статей.

Н. Я. Демьянов.

Введение.

В растениях и животных непрерывно происходят сложные и разнообразные превращения веществ. В растительной зеленой клетке происходит из CO_2, H_2O и NH_3 или солей HNO_3 синтез разнообразнейших веществ, из которых углеводам, жирам и белкам принадлежит исключительная по важности роль. Хотя высшие животные организмы и лишены способности синтезировать органические вещества из таких простых соединений, как растения, и обречены на питание готовыми веществами, заимствованными в конце концов из растительной пищи, однако и животные организмы обладают способностью не только превращать полученные из растений сложные вещества в более простые, пользуясь освобождающейся при этом энергией для процессов жизни, но могут также из продуктов разложения созидать вновь более сложные вещества и пользоваться ими для построения тканей органов. Глубокое изучение разнообразных веществ, играющих роль в живой природе, привело к уяснению их химических свойств и отношений, уяснению их строения и синтезу громадного большинства из них. Немногие, не синтезированные до сих пор, несомненно будут синтезированы.

Однако синтезы и вообще превращения веществ в растениях и животных отличаются от лабораторных и технических особой нежностью условий и легкостью, с которой там текут реакции. Главное средство, которым широко пользуется для этого живая природа, представляют особого рода катализаторы, разнообразнейшие энзимы или неорганизованные ферменты, вырабатываемые плазмой и действующие иногда совместно, иногда последовательно, как ускорители разнообразнейших реакций, по законам химической динамики. Изложить свойства и строение важнейших биологических групп органических соединений, наметить главнейшие пути переходов от одной группы к другой и многообразные связующие нити и составляет главнейшую задачу настоящего курса.

ГЛАВА I.

АЗОТИСТЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.

1. Роль азотистых гетероциклов в природе.

Центр тяжести при изучении азотистых гетероциклов лежит в том, что они являются связующими частями для важнейших в биологическом отношении групп органических соединений: они связывают между собой углеводы, белки и алкалоиды, важнейшие красящие начала растительного и животного царства,—хлорофилл и гемоглобин, соединения мочевой и индиговой групп.

Все природные органические азотистые соединения можно отнести к производным аммиака. Производные азотной и азотистой кислот не встречаются в живых организмах, ибо их соли, вступив в растение, быстро изменяются, подвергаясь восстановлению. Напротив, производные аммиака чрезвычайно широко распространены и играют существенную роль в жизни живых существ. Цианистые соединения также можно рассматривать, как производные NH_3, так как они тесно и многосторонне с ними связаны, например хотя бы получением синильной к-ты из аммиака и хлороформа: $CHCl_3 + NH_3 = HCN + 3HCl$.

Среди аммиачных производных имеются как соединения с открытыми цепями, так и циклические. По поводу биологического значения обоих видов соединений *Пикте* высказывал мысль, что главная роль в живых организмах принадлежит соединениям с открытыми цепями углеродных атомов, как обладающим наибольшей способностью к превращениям, и видел подтверждение своей мысли в том, что углеводы, жиры и главная масса белков образованы соединениями с прямыми цепочками. По мнению Пикте, циклическое соединение образуется организмом тогда, когда то или иное вещество становится ему ненужным, иначе говоря, циклические соединения являются выделениями, отбросами живого организма (напр., терпены и смолы в растениях). Но это мнение не может считаться вполне справедливым, ибо в состав белков самых деятельных частей клетки—ядра и протоплазмы, входят сложные вещества с замкнутой группировкой атомов (пролин, триптофан и др.).

Общая харатеристика гетероцикла.

Под гетероциклическими разумеются такие соединения, цикл которых образован не одними только углеродными атомами, но и другими элементами. Например, окись этилена и ангидрид янтарной кислоты являются углеродисто-кислородными гетероциклами.

$$\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix}\!\!>O \qquad \begin{matrix} CH_2-CO \\ | \\ CH_2-CO \end{matrix}\!\!>O$$

Обычно, с заменой в углеродистом цикле атома C на какой-либо другой атом или группу, свойства первоначального вещества сравнительно мало меняются. Например, с заменой в бензоле двувалентной группы 'CH = CH' на атом серы "S, получаем гетероциклическое соединение *тиофен*, настолько сходное по своим свойствам с бензолом, что характерная реакция на тиофен—

```
CH — CH
||    ||
CH    CH
  \  /
   S
```

синее окрашивание с раствором изатина в серной кислоте—долгое время считалась реакцией на бензол, в котором тиофен присутствовал в качестве постоянной примеси.

В согласии со стереохимической гипотезой [1]) наиболее легко образующимися и прочными являются циклы с 5—6 членами, при чем прочность связи уменьшается по мере накопления кислорода при атомах углерода. Точно также меняется и химический характер соединения, становясь более кислотным, с обогащением молекулы кислородом и обратно, становясь основным с накоплением атомов водорода.

2. Простейшие азотистые гетероциклы.

В противоположность мнению Пикте надо сказать, что азотистые гетероциклы являются одними из самых важных в биологическом отношении соединений. Белковые вещества, хлорофилл и красящее вещество крови—гемоглобин,—алкалоиды, все они заключают в себе азотистые гетероциклы и потому изучению этих последних стоит уделить серьезное внимание.

Начнем с более простых гетероциклов. Представим, что в ангидриде янтарной кислоты атом O" заменен двувалентной группой NH" (остаток аммиака):

[1]) Теория натяжения Байера в существенных чертах сводится к следующему. Связь между атомами углерода наиболее прочна тогда, когда сродства направлены от центра правильного тетраэдра к вершинам; в таком случае направления сродств образуют между собой углы в 109° 28′ (напр. в метане CH_4). При образовании полиметиленовых углеводородов, предполагая, что атомы углерода лежат в одной плоскости и что силы, удерживающие в связи атомы углерода, действуют по прямым линиям, соединяющим атомы, приходится признать, что вследствие отклонения направлений сил сродства от нормального направления существует натяжение тем большее, чем больше это отклонение, которое может быть положительным или отрицательным. По Байеру углы отклонений таковы:

в 3-х членном цикле для каждой валентности	24° 44′	внутрь
„ 4-х „ „ „ „	9° 44′	
„ 5-ти „ „ „ „	0° 44′	
„ 6-ти „ „ „ „	5° 16′	наружу
„ 7-ми „ „ „ „	9° 33′	

Уже в этой первоначальной форме теория дает об'яснение большей легкости образования пяти и шестичленных циклов по сравнению с прочими и позволяет предвидеть переходы менее прочных циклов в более прочные. То же в грубых чертах относится и до гетероциклов. В теорию внесены в последнее время изменения позволяющие установить более близкое соответствие наблюдений с теорией. С другой стороны, прочность гетероциклов зависит от природы атомов, образующих кольцо, и атомов или радикалов, связанных с образующими кольцо.

получается *имид* янтарной кислоты (соединения, заключающие группу NH, особенно если она соединена с группами CO, называются *имидными* соеди-

$$\begin{matrix} CH_2-CO \\ | \\ CH_2-CO \end{matrix}>O \rightarrow \begin{matrix} CH_2-CO \\ | \\ CH_2-CO \end{matrix}>NH$$

нениями). Получить этот имид можно двумя путями. Янтарная кислота, как двухосновная, дает два продукта замены OH' на NH'_2: (1) неполный и (2) полный

$$\begin{matrix} CH_2-COOH \\ | \\ CH_2-COOH \end{matrix} \rightarrow (1) \begin{matrix} CH_2-CONH_2 \\ | \\ CH_2-COOH \end{matrix} \rightarrow (2) \begin{matrix} CH_2-CONH_2 \\ | \\ CH_2-CONH_2 \end{matrix}$$

амиды янтарной кислоты. Сравнивая формулы этих амидов с формулой гетероцикла—имида янтарной кислоты можно видеть, что для того, чтобы перейти к имиду, нужно отнять от неполного амида частицу воды, а от полного частицу аммиака. Этим путем можно получать имиды и других двухосновных кислот, например фталевой:

$$C_6H_4<\begin{matrix} COOH \\ CONH_2 \end{matrix} - H_2O = C_6H_4<\begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix}>NH;$$

но щавелевая кислота в этих условиях, повидимому, не образует имида $\begin{matrix} CO \\ | \\ CO \end{matrix}>NH$, а в виду наклонности к образованию пяти и шестичленных циклов получается соединение, имеющее формулу:

$$\begin{matrix} CO-NH-CO \\ | \qquad\qquad | \\ CO-NH-CO \end{matrix}$$

При окислении сложных природных соединений, например, веществ, входящих в состав хлорофилла, также получаются гетероциклы, подобные рассмотренным.

Еще более простым соединением, легко дающим гетероцикл, является циановая кислота HCNO, (в тавтомерной форме CONH представляющая также имид) получающаяся окислением синильной, HCN. Циановая кислота тесно связана с мочевиной; так, *Велер* впервые получил мочевину из KCNO, и обратно, от мочевины легко перейти к HCNO. Простым нагреванием мочевины получается соединение состава HCNO, но второе большего молекулярного веса, т. е. отвечающее формуле $H_3C_3N_3O_3$ и называемое *циануровой* кислотой. Этот утроенный полимер является гетероциклическим соединением, составленным из 3-х частиц HCNO и представляет собою твердое кристаллическое вещество. Если его нагреть и полученные пары сгустить, то вместо твердого вещества образуется подвижная жидкость с резким запахом—циановая кислота HCNO; последняя может существовать лишь при охлаждении, при обыкновенной температуре она легко переходит обратно в $H_3C_3N_3O_3$. Легкое распадение циануровой кислоты при нагревании хорошо об'ясняется уменьшением прочности связи с накоплением кислорода в молекуле.

$$\begin{matrix} & CO & \\ / & & \backslash \\ NH & & NH \\ | & & | \\ CO & & CO \\ \backslash & & / \\ & NH & \end{matrix}$$

Подобные же гетероциклы образуются и из аминокислот. Так, этиловый эфир аминоуксусной кислоты (гликоколя) при стоянии превращается в твердое кристаллическое вещество, образуя, как и циановая кислота, 6-ти членный гетероцикл:

$$2\begin{array}{l} CH_2 - NH_2 \\ | \\ CO - OC_2H_5 \end{array} = 2C_2H_5OH + \begin{array}{l} CH_2 - NH - CO \\ |\qquad\qquad\quad | \\ CO - NH - CH_2 \end{array}$$

Если в этом соединении заменим каждый атом кислорода на 2 атома водорода, то получим гетероцикл (1), а идя дальше, можно заместить одну из групп NH″ на группу CH''_2, получая соединение (2).

$$(1)\quad \begin{array}{c} NH \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CH_2 \\ | \qquad | \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \backslash \quad / \\ NH \end{array} \qquad\qquad (2)\quad \begin{array}{c} CH_2 \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CH_2 \\ | \qquad | \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \backslash \quad / \\ NH \end{array}$$

Аминокислоты, у которых группы COOH и NH_2 находятся в положении 1.4 или 1.5, выделяя воду, легко образуют гетероциклы, например:

$$\begin{array}{c} NH_2 \\ / \\ {}^1CH_2 \quad {}^1COOH \\ | \qquad\quad | \\ {}^3CH_2 - {}^2CH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} NH \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CO \\ | \qquad | \\ CH_2 - CH_2 \end{array} + H_2O$$

Следуя указанным выше общим соображениям, легко предугадать химический характер рассмотренных соединений: во фтальимиде имидная группа находится под влиянием двух групп CO и должна иметь несколько кислотный характер; и действительно, водород в ней может быть замещен металлом. То

$$C_6H_4{<}{\begin{array}{c}CO\\CO\end{array}}{>}NH$$

же самое относится и к циануровой кислоте. В соединении (1) группа NH находится с одной стороны под влиянием группы CO, с другой — CH_2 и

$$(1)\ \begin{array}{c} NH \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CO \\ | \qquad | \\ CO \quad CH_2 \\ \backslash \quad / \\ NH \end{array} \qquad (2)\ \begin{array}{c} NH \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CH_2 \\ | \qquad | \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \backslash \quad / \\ NH \end{array} \qquad (3)\ \begin{array}{c} CH_2 \\ / \quad \backslash \\ CH_2 \quad CH_2 \\ | \qquad | \\ CH_2 \quad CH_2 \\ \backslash \quad / \\ NH \end{array}$$

обладает нейтральным характером, и наконец, соединения (2) и (3) являются определенными основаниями.

3. Гетероциклы—производные мочевины (уреиды).

Водород в мочевине может быть замещен на углеводородый или кислотный радикал. Например, если нагревать мочевину со щавелевой кислотой, то кислота присоединяется к мочевине, с выделением одной частицы воды:

$$CO{\begin{array}{l}/NH_2\\ \backslash NH_2\end{array}} + \begin{array}{c}OHCO\\ | \\ OHCO\end{array} = H_2O + CO{\begin{array}{l}/NH - CO\\ \qquad\quad\ \ | \\ \backslash NH_2 \quad OHCO\end{array}}$$

При дальнейшем нагревании выделяется вторая частица воды, и получается гетероцикл, называемый *парабановой кислотой:*

$$CO\begin{cases}NH-CO \\ NH_2\ \ HOCO\end{cases} \longrightarrow H_2O + CO\begin{cases}NH-CO \\ NH-CO\end{cases}$$

Аналогичным образом, при взаимодействии мочевины с мезоксалевой кислотой получается *аллоксан*, вещество кислотного характера, являющееся

$$\begin{matrix}NH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ NH_2\end{matrix} + \begin{matrix}HOCO \\ | \\ CO \\ | \\ HOCO\end{matrix} = \begin{matrix}NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad CO \\ |\quad\quad | \\ NH-CO\end{matrix}$$

вместе с парабановой кислотой, одним из продуктов окисления мочевой кислоты.

Такие кислотные производные мочевины называются *уреидами*, при чем соединения, образованные одной частицей мочевины называются моноуреидами, а двумя частицами—диуреидами. К диуреидам относится мочевая кислота и ряд других соединений, играющих важную роль в живой клетке.

Мочевая кислота.

Мочевая кислота, $C_5H_4N_4O_3$ была найдена в конце XVIII столетия в мочевых камнях. Кроме того извержения птиц и змей в значительной части состоят из мочевой кислоты. Нормально она не встречается в человеческом организме, но при заболевании подагрой и ревматизмом она откладывается в суставах тела, причиняя боль при движении. Благодаря интересу с медицинской точки зрения, изучению мочевой кислоты было уделено много внимания: она является весьма слабой кислотой и дает два ряда солей, напр. $C_5H_3NaN_4O_3$ и $C_5H_2Na_2N_4O_3$; как она сама, так и ее соли чрезвычайно трудно растворимы (1: 39000). Сравнительно легко растворимы лишь соли лития и органического основания *пиперазина**) свойства которых и используются при лечении заболеваний, связанных с отложением мочевой кислоты. Характерной реакцией на мочевую кислоту служит так наз. *мурексидная проба*: испытуемое вещество обливают азотной кислотой и, выпарив досуха, прибавляют аммиака: если в данном веществе присутствовала мочевая кислота, то появляется красное окрашивание, вызванное образованием пурпуровокислого аммония.

Мочевая кислота принадлежит к группе весьма важных соединений, являющихся производными бескислородного вещества *пурина* $C_5H_4N_4$. Изучение всей группы *пуриновых* производных удобнее всего начать именно с мочевой кислоты, как вещества, наилучше изученного. Тот путь, которым было установлено строение мочевой кислоты, является прекрасным примером того, как, изучая превращения того или иного вещества, можно составить себе представление о его строении, и затем, на основании добытых результатов, найти способы синтетического получения данного вещества. Уже простые реакции окисления мочевой кислоты дают определенные указания на ее строение. При окислении азотной кислотой она дает два продукта: *аллоксан* (1) и *па-*

$$(1)\quad CO\begin{cases}NH-CO \\ NH-CO\end{cases}\!\!>CO \qquad\qquad (2)\quad CO\begin{cases}NH-CO \\ NH-CO\end{cases}$$

---

*) Формула (2) на стр. 8, внизу.

рабановую кислоту (2), получение которых дает возможность предполагать в мочевой кислоте существование двух колец, образованных с участием остатков мочевины: одного 6-ти членного с 4 атомами C и другого 5-ти членного с 3 атомами C. При окислении мочевой кислоты хамелеоном получается *аллантоин*, заключающий два остатка мочевины и указывающий, что оба

```
  /NH— CH —NH\
CO      |      CO
  \NH—COH—NH/
```

остатка мочевины целиком входят в состав молекулы мочевой кислоты. То же самое подтверждается получением при некоторых других условиях [1]) тетракарбонимида:

```
     NH—CO—NH
    /        \
CO<           >CO
    \        /
     NH—CO—NH
```

С другой стороны известно, что мочевая кислота при нагревании с водой распадается, образуя *гликоколь*, аммиак и CO_2:

$$C_5H_4N_4O_3 + 5H_2O = \begin{array}{c} CH_2NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} + 3NH_3 + 3CO_2$$

Значение этой реакции становится понятным, если вспомнить, что $3NH_3 + 3CO_2 = 3HCNO + 3H_2O$; на этом основании мочевую кислоту можно рассматривать, как продукт сочетания гликоколя и циановой кислоты с выделением воды.

Отношения между всеми этими веществами могут быть уяснены в том случае, если формуле мочевой кислоты придать такой вид:

```
NH—CO
|    |
CO   C —NH
|    ||    >CO
NH—C —NH
```

Эта формула легко об'ясняет образование всех веществ, получающихся при окислении. Действительно, при разрыве молекулы, как это обозначено пунктирной линией, в первом случае получается аллоксан, а во втором—парабановая кислота.

```
    NH—CO                          NH—CO
    |  / |                         |  ......
(1) CO   C —NH               (2)   CO   C —NH
    |    ||    >CO                 |    ||    >CO
    NH—C —NH                       NH—:—C—NH
         :                            :
```

В случае же образования аллантоина и тетракарбонимида один атом углерода выделяется в виде CO_2 [2]). Синтетическим путем мочевая

[1]) При окислении в щелочном растворе перекисью водорода.

[2]) Строение мурексида или пурпуровокислого аммония определяется следующим

кислота была впервые получена Горбачевским на основании распадения ее на гликоколь и циановую кислоту. Заменив HCNO мочевиной, он сплавил ее с гликоколем и получил мочевую кислоту.

Значительно более освещают строение мочевой кислоты синтезы с помощью моноуреидов и мочевины, напр.:

$$\begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad COH \\ |\quad\quad \| \\ NH-COH \end{array} + \begin{array}{l} H_2N \\ \quad\quad >CO \\ H_2N \end{array} = \begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad C-NH \\ |\quad\quad \| \quad\quad >CO \\ NH-C-NH \end{array} + 2H_2O$$

или синтез Фишера через малонил-мочевину, получающуюся при взаимодействии мочевины с малоновой кислотой:

$$\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ NH_2 \end{array} + \begin{array}{l} HOCO \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ HOCO \end{array} = 2H_2O + \begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad CH_2 \\ |\quad\quad | \\ NH-CO \end{array}$$

Малонил-мочевина подвергается нитрованию и последующему восстановлению:

$$\begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad CH.NO_2 \\ |\quad\quad | \\ NH-CO \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad CH.NH_2 \\ |\quad\quad | \\ NH-CO \end{array}$$

Чтобы перейти к мочевой кислоте, нужно присоединить второй остаток мочевины; для этого продукт восстановления — амино-малонил-мочевину — нагревают с HCNO, и подобно тому, как в случае нагревания циановой кислоты с аммиаком образуется мочевина:

$$HCNO + NH_3 = CO<\begin{array}{l} NH_2 \\ NH_2 \end{array}$$ так и в данном случае циановая кислота,

реагируя с аминной группой, дает соединение, из которого при действии щелочи

$$\begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad CH-NH_2 \\ |\quad\quad | \\ NH-CO \end{array} + HCNO = \begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad CH-NH \\ |\quad\quad |\quad\quad\quad >CO \\ NH-CO\quad H_2N \end{array}$$

выделяется вода, замыкается второе кольцо и образуется мочевая кислота.

образом: при умеренном окислении мочевой кислоты получается *аллоксантин*, который при действии аммиака образует пурпуровую кислоту; последняя при избытке аммиака дает аммонийную соль или *мурексид*.

$$\begin{array}{l} NH-CO \\ |\quad\quad | \\ CO\quad C \\ |\quad\quad | \\ NH-CO \end{array}\begin{array}{c} \\ \\ \diagdown\quad\quad\diagup \\ OH\;\; HO \end{array}\begin{array}{l} CO-NH \\ \quad | \\ \quad C\quad\quad CO \\ \quad |\quad\quad | \\ CO-NH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} NH-CO\quad\quad\quad CO-NH \\ |\quad\quad |\quad\quad\quad\quad | \\ CO\quad C - - - C\quad\quad CO \\ |\quad\quad | \;\diagdown\; \diagup |\quad\quad | \\ NH\quad CO\quad N\quad CO-NH \\ \quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad NH_4 \end{array}$$

Соединения, содержащие кетонную группу
```
 |
 C=O
 |
```
и атом водорода при соединенном с этой группой атоме, могут переходить из кетонной формы в таутомерную *энольную* форму, причем водород соседнего атома переходит к кетонной группе, давая водный остаток и образуя двойную связь.

Мочевая кислота также может быть представлена в энольной форме, производные от которой широко распространены в природе:

```
N  =  COH
|      |
COH   C — N
||    ||     >COH
N  —  C — NH
```

Если все OH энольной формы мочевой кислоты заменить на водород, то получится бескислородная двуядерная система, лежащая в основе всей мочевой группы и называемая *пурином*.

Производные пурина.

Пурин был получен впервые Эмилем Фишером из мочевой кислоты путем ряда сложных переходов. В отличие от мочевой кислоты, пурин представляет собой вещество основного характера, способное давать соли с кислотами; Фишером было предложено перенумеровать атомы, составляющие пуриновое ядро, что дало большое удобство при обозначении производных пурина (*пуриновых оснований*):

```
¹N  =  ⁶CH
 |      |
²CH    ⁵C — ⁷N
 ||     ||      >⁸CH
³N  —  ⁴C — ⁹NH
```

Пурин является продуктом окончательного восстановления мочевой кислоты, но мыслимы продукты промежуточные, являющиеся результатом неполного восстановления; таковыми будут *ксантин* $C_5H_4N_4O_2$ и *гипоксантин* $C_5H_4N_4O$:

```
NH — CO                    NH — CO
|     |                    |     |
CO    C — N                CH    C — N
|     ||    >CH            ||    ||    >CH ¹).
NH — C — NH                N  —  C — NH
```

Водород пуринового ядра может быть замещен не только на OH, как в гипоксантине, ксантине и мочевой кислоте, но также и на другие группы,

---

[1]) Формулы ксантина и гипоксантина представлены в кетонной форме, но они с одинаковым правом могут быть представлены и в энольной форме.

напр. на NH_2; примером такого замещения может служить *аденин* (6-амино-пурин), с групой NH_2 на шестом месте, и *гуанин* [1]), входящий в состав чешуи рыб, в котором один водород пуринового ядра замещен на OH, другой на NH_2 (2-амино-6-окси-пурин):

$$
\begin{array}{lll}
N = & C.NH_2 & \\
| & | & \\
CH & C - N & \\
\| & \| & \gt CH \\
N - & C - NH &
\end{array}
\qquad\qquad
\begin{array}{lll}
 & N = COH & \\
 & | \quad | & \\
H_2N.C & C - N & \\
\| & \| & \gt CH \\
N - & C - NH &
\end{array}
$$

Переход от гуанина к ксантину и от аденина к гипоксантину может быть легко осуществлен, если подействовать на эти вещества азотистой кислотой, которая, по общему правилу, реагируя с групой NH_2, замещает ее на водный остаток. Водород пуринового ядра может быть замещен и на углеводородный радикал; так, если в ксантине заместить два водорода (на 3 и 7 месте) на группу CH_3, то получится 3-7-диметил-ксантин или *теобромин* (1), содержащийся в количестве около 1,5% в зернах какао и обусловливающий то возбуждающее действие, которое оказывает какао на человеческий организм. Трехметилированный ксантин носит название *коффеина* или *теина* (2), со-

$$
1)\ \begin{array}{llll}
 & NH - & CO & \\
 & | & | & CH_3 \\
 & CO & C - N \lt & \\
 & | & \| & CH \\
CH_3 - & NH - & C - N \nearrow &
\end{array}
\qquad
2)\ \begin{array}{lll}
CH_3.N - & CO & \\
| & | & CH_3 \\
CO & C - N \lt & \\
| & \| & CH \\
CH_3.N - & C - N \nearrow &
\end{array}
$$

держится в чае и кофе и в настоящее время получается искусственно из мочевой кислоты, находя себе медицинское применение; по своим свойствам, как коффеин, так и теобромин примыкают к группе алкалоидов [2]).

Имидазол и пиримидин.

Пуриновое ядро можно рассматривать, как продукт слияния двух ядер: шестичленного и пятичленного:

$$
\begin{array}{lll}
N = & CH & \\
| & | & \\
CH & C - N & \\
\| & \| & \gt CH \\
N - & C - NH &
\end{array}
\qquad
(1)\ \begin{array}{ll}
N = & CH \\
| & | \\
CH & CH \\
\| & \| \\
N - & CH
\end{array}
\qquad
(2)\ \begin{array}{ll}
CH - N & \\
\| & \gt CH \\
CH - NH &
\end{array}
$$

1) *пиримидиновое* и 2) *имидазоловое*. Оба эти ядра получены в отдельности и производные их представляют интерес с биологической точки зрения, так как играют роль промежуточного, связующего звена между группами углеводов, белков и алкалоидов. *Имидазол* стоит в ближайшей связи с продуктами гидролиза белка (гистидин) с одной стороны, а с другой является

---

1) Гуанин вместе с мочевой кислотой находится в перуанском гуано, состоящем главным образом из извержений морских птиц; интересно отметить, что мочевая кислота служит конечным продуктом обмена веществ у птиц и змей, в то время как у млекопитающих эту роль играет мочевина.

2) Присутствие коффеина и теобромина, подобно мочевой кислоте, может быть обнаружено мурексидной пробой.

тесно связанным с углеводами получением из альдегидов щавелевой и муравьиной кислот и аммиака:

```
C <=O  H     + NH3        CH—N
|            + CH2O  =    ||      >CH + 3H2O
C <=O  H     + NH3        CH—NH
```

Эта реакция позволяет предположить, что имидазол является одним из начальных продуктов синтеза белка живой клеткой.

Производные *пиримидина*: урацил (1), цитозин (2) и тимин (3) входят

```
     HN—CO             HN=C.NH2            HN—CO
     |   |             |   |               |   |
(1)  OC  CH       (2)  OC  CH         (3)  OC  C.CH3
     |   ||            |   ||              |   ||
     HN—CH             HN—CH               HN—CH
```

в состав нуклеиновых кислот, состоящих из фосфорной кислоты, молекулы углевода и пиримидинового ядра (или пуринового основания).

Методы получения производных пурина.

Мочевая кислота, как наиболее доступный продукт, обычно служит исходным материалом для получения прочих производных пурина; чтобы перейти от мочевой кислоты к ксантину, нужно заменить один из водных остатков мочевой кислоты (если представить ее в энольной форме), именно стоящий на 8 месте, на водород. Переход этот был осуществлен Фишером: действием хлорокиси фосфора $POCl_3$ все три OH мочевой кислоты замещаются на хлор, и получается трихлорпурин $C_5HCl_3N_4$. Если подействовать на это соединение этилатом натрия $NaOC_2H_5$, то только два атома хлора заменяются на C_2H_5O, давая соединение эфирного характера, атом же хлора, стоящий на 8 месте, остается незамещенным:

```
  N=C.Cl                                              N=C.OC2H5
  |   |                                               |   |
Cl.C  C—N                                     C2H5.OC  C—N
  ||  ||  >C.Cl   + 2NaOC2H5 = 2NaCl +                ||  ||  >C.Cl
  N—C—NH                                              N—C—NH
```

Как известно, при действии иодистоводородной кислоты эфиры способны разлагаться, образуя OH и RJ, где R — спиртовый радикал, а хлористые соединения действием HJ восстанавливаются, заменяя хлор на водород. Поэтому, если подействовать на это соединение HJ, то получается ксантин:

```
    N=C.OC2H5                                               N=C.OH
    |   |                                                   |   |
C2H5O.C  C—N                                                |   |
    ||  ||  >C.Cl  + 3HJ = 2C2H5J + HCl + J + HOC           C—N
    N—C—NH                                      ||  ||  >CH
                                                N—C—NH
```

Переход от ксантина к теину теоретически очень прост: надо лишь за-

менить в нем 3 водорода на $3CH_3$, но технически эта задача осуществляется весьма сложно: сначала получают металлическое — *Ag* или *Pb* — производное ксантина (ксантин, реагируя в тавтомерной кетонной форме, способен замещать водород 3-х групп NH на металл); затем, действуя на трехметаллическое производное CH_3J при нагревании, заменяют атомы металла на метильные группы и в итоге получают трехметилированный ксантин, тождественный с природным теином. Теин можно получить и непосредственно из мочевой кислоты, которая метилируется действием $CH_3J + KOH + H_2O$, давая тетраметилмочевую кислоту, от которой путем аналогичным переходу к ксантину (действием $POCl_3$ и восстановлением) можно перейти к теину [1]):

```
CH3.N—CO
    |   |
    CO C—N.CH3
    |   ||    >CH
CH3.N—C—N
```

Замечательно то, что все эти переходы, требующие в лабораторных условиях действия сильных агентов, а часто и высоких температур, осуществляются живыми организмами с поразительной легкостью, благодаря участию *энзим*—ускорителей реакций; характерной особенностью энзим (неорганизованных ферментов), является приспособленность лишь к выполнению какой либо одной, строго определенной функции, напр. окислению, восстановлению, отщеплению группы CO_2 и др.

Если ввести в организм человека мочевую кислоту, то в моче можно констатировать присутствие ксантина и его метилированных гомологов; и обратно, если ввести в организм кофеин, то в моче могут быть обнаружены ксантин и мочевая кислота.

Таким образом эти реакции восстановления, метилирования и окисления, требующие такого труда и сложных операций в лабораторных условиях, в живых организмах протекают с большой легкостью. Очевидно, что процесс образования мочевой кислоты в животном организме есть процесс энзиматический; возможны два пути образования мочевой кислоты: первый—это из пуриновых оснований содержащихся в нуклеиновых кислотах пищи, но этого пути недостаточно для об'яснения образования больших количеств мочевой кислоты, и, следовательно, организм должен обладать способностью синтезировать мочевую кислоту (в особенности птицы и пресмыкающиеся).

4. Пиррол и пиридин.

Пиррол и ***пиридин*** являются простейшими представителями другой группы гетероциклических соединений, играющих столь же важную роль, как и производные пурина. Пиррол и его производные входят в состав молекулы почти всех белков, а также в состав столь важных красящих начал, как хлорофилл, гемоглобин—пигмент крови, пигмент желчи и др. Пиридиновый цикл и его производные в состав белков не входят, но являются составной частью почти всех типичных алкалоидов. От каждого из этих ядер можно получить громадное количество производных; подобно бензолу, лежащему в основе группы ароматических соединений, они являются родоначальниками целого отдела.

[1]) При хлорировании одна из групп CH_3 отщепляется.

органической химии; вообще эти ядра имеют с бензолом много общего: прочность кольца, легкость реакций замещения при затрудненности реакций присоединения и пр. Все эти ядра содержатся в продуктах сухой перегонки необезжиренных костей—костянном масле Dippel'а.

Пиррол.

$$\begin{matrix} CH{=}CH & \\ | & >NH \\ CH{=}CH & \end{matrix}$$

Пиррол, о нахождении которого в природе было сказано выше, может быть получен и искусственно, из соединений с открытой цепью углеродных атомов. Интересной с биологической точки зрения является возможность получения его из соединений группы углеводов, напр. перегонкой аммониевых солей слизевой, а также сахарной кислот (слизевая кислота получается при окислении галактозы). Но этот способ не дает указаний на строение пиррола, которое хорошо уясняется синтезом из имида янтарной кислоты или *сукцинимида*, имеющего в энольной форме такой вид:

$$\begin{matrix} CH{=}COH & \\ | & >NH \\ CH{=}COH & \end{matrix}$$

Сукцин-имид при нагревании с цинковой пылью или с натрием прямо дает пиррол, заменяя водные остатки на водород.

Пиррол, как соединение непредельное, может присоединять по два атома водорода по месту каждой двойной связи, давая продукты восстановления, также встречающиеся в природе; поэтому представляет интерес реакция получения сполна восстановленного пиррола—*пирролидина* из соединения с открытой цепью. Если взять тетраметилендиамин или *путресцин* (являющийся одним из *птомаинов*—трупных ядов, образующихся при гниении белков) и

$$\begin{matrix} CH_2{-}CH_2.NH_2 \\ | \\ CH_2{-}CH_2.NH_2 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} CH_2{-}CH_2 & \\ | & >NH + NH_3 \\ CH_2{-}CH_2 & \end{matrix}$$

подвергнуть нагреванию его хлористоводородную соль, то получится пирролидин. Эта реакция проливает свет и на образование соответствующих циклов в живых организмах, которое можно представить себе таким образом: обычными продуктами гидролиза белка являются диамино-кислоты, напр. *орнитин* (диаминовалериановая кислота):

$$\begin{matrix} CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH{-}COOH \\ | \qquad\qquad\qquad\quad | \\ NH_2 \qquad\qquad\qquad NH_2 \end{matrix}$$

действием энзимы *карбоксилазы* CO_2 легко может быть удалена и получится путресцин, из которого выделением аммиака, что также легко производится живым организмом, и замыканием кольца образуется пирролидин. Другой способ замыкания кольца состоит в выделении воды; представим себе масляную кислоту с группой NH_2 в γ —положении:

$$\begin{matrix} \gamma\ CH_2.NH_2 \\ | \\ \beta\ CH_2 \\ | \\ \alpha\ CH_2.COOH \end{matrix}$$

если выделить воду за счет OH карбоксильной группы и водорода группы NH_2, то кольцо замкнется и получится *пирролидон*:

$$\begin{array}{l} CH_2-CO \\ \quad | \qquad\qquad > NH \\ CH_2-CH_2 \end{array}$$

А так как реакции окисления и восстановления с легкостью осуществляются в живых организмах, то образование из этого соединения пирролидина затруднения не представит. Пиррол представляет собой жидкость, безцветную в чистом состоянии, но темнеющую при хранении, кипящую при 131°, уд. вес его близок к весу воды (0.9752). Характерной реакцией на пиррол служит лучинка, смоченная HCl, краснеющая в присутствии пиррола.

Пиррол является очень слабым основанием, что об'ясняется наличием двойных связей, вообще понижающих основной характер (ср. фенол): водород группы NH пиррола может быть даже замещен металлом (K). Напротив, продукты восстановления пиррола *пирролин* (1) и особенно *пирролидин* (2) обладают резко выраженным основным характером.

$$1)\ \begin{array}{c} H_2C-CH \\ | \qquad \| \\ H_2C \quad CH \\ \diagdown\ \diagup \\ NH \end{array} \qquad\qquad 2)\ \begin{array}{c} H_2C-CH_2 \\ | \qquad | \\ H_2C \quad CH_2 \\ \diagdown\ \diagup \\ NH \end{array}$$

При каталитическом восстановлении пиррола действием водорода в присутствии металлического Ni *) получается пирролидин, вероятно через пирролин; при более энергичном восстановлении происходит разрыв кольца с образованием предельных аминов или же предельных углеводородов, с выделением азота в виде NH_3.

Водород ядра пиррола склонен к реакциям замещения; из продуктов замещения *иодол* C_4J_4NH находит медицинское применение, заменяя иодоформ. Как было сказано, водород NH пиррола может быть замещен металлом, металл же легко можно заменить на углеводородный, кислотный и др. радикалы, напр.:

$$\begin{array}{l} CH=CH \\ | \\ CH=CH \end{array} > NK + CH_3J = \begin{array}{l} CH=CH \\ | \\ CH=CH \end{array} > N.CH_3 + KJ$$

Если нагревать такое углеводородное, напр. метильное производное, то метильная группа переходит к соседнему атому углерода:

$$\begin{array}{c} CH-CH \\ \| \qquad \| \\ CH \quad CH \\ \diagdown\ \diagup \\ N.CH_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH-CH \\ \| \qquad \| \\ CH \quad C.CH_3 \\ \diagdown\ \diagup \\ NH \end{array}$$

Подобный процесс происходит и при нагревании метилированного ани-

*) Метод Сабатье и Сендерена. Восстановление пиррола по этому методу было изучено в лаборатории органической химии П.С.-Х.А.

лина, что еще раз подчеркивает сходство пиррола с ароматическими соединениями:

```
 (бензольное кольцо) CH              (бензольное кольцо) C.CH3
 C.NH.CH3            ——→             C.NH2 *)
```

Это свойство дает возможность связывать с углеродом ядра пиррола самые разнообразные группы; дальнейшим нагреванием метилированного пиррола можно заставить углерод группы CH_3 войти в кольцо и образовать *пиридин*:

```
                                     CH
CH — CH                        CH        CH
‖     ‖         ——                              + H2
CH    CH.CH3                   CH        CH
  \  /                               N
   NH
```

Гомологи пиррола имеют большое значение по их распространенности в природе; для удобства обозначения их, углеродные атомы пиррольного ядра помечаются таким образом:

```
β1  CH    CH  β
    ‖     ‖
α1  CH    CH  α
      \  /
       NH
```

Весьма важен $\alpha\beta_1$ диметил-β этил-пиррол или *гемопиррол*, выделенный

```
CH3.C — C.CH2.CH3
    ‖     ‖
   HC    C.CH3
     \  /
      NH
```

из красящего вещества крови—гематина и из хлорофилла. Сполна восстановленный пиррол—пирролидин входит в состав многих алкалоидов—никотина, кокаина и др. Пирролидин-карбоновая кислота или *пролин* входит в состав почти всех белков:

```
CH2 — CH2
|      |
CH2   CH.COOH
  \  /
   NH
```

*) Здесь как и в дальнейшем, не указаны атомы, не принимающие участия в реакции, а обозначен лишь скелет углеродных связей; таким образом бензольное ядро C_6H_6 будет обозначаться так:

Пролин близко примыкает к сукцин-имиду и образование его из других продуктов, входящих в состав белка, вполне ясно; например, отнятием воды от глютаминовой кислоты получается соединение очень близкое к пролину:

```
CH2 — CH2 — CH — COOH                         CH2 — CH2
|             |                               |      |
COOH          NH2            —>               CO     CH.COOH
                                                \   /
                                                 NH
```

Пиррол на воздухе легко окисляется, давая темно-окрашенные продукты, которые ставят в связь с гуминовыми веществами почв. Отсутствие основных свойств в пирроле сказывается и в том, что при действии кислот он не дает соли, а легко конденсируется, образуя красную смолистую массу, так называемый красный пиррол. Главным продуктом конденсации является три-пиррол, в котором 3 молекулы пиррола скреплены между собой за счет разорвавшихся двойных связей.

При нагревании три-пиррола одна из молекул отщепляется, а в двух оставшихся происходит перегруппировка, в результате которой выделяется аммиак и образуется *индол*:

```
CH — CH — CH — CH — CH — CH          CH = CH — C — CH
||     |     |     |     |    ||  —>    |          ||    ||   +
CH     CH — CH     CH — CH    CH        CH = CH — C     CH
  \   /       \   /      \   /                     \   /
   NH          NH         NH                        NH

                 CH — CH
            +    ||    ||   + NH3
                 CH    CH
                   \  /
                    NH
```

Индол.

Индол представляет собой двуядерную систему, образующуюся в результате слияния бензольного цикла с пиррольным:

```
         CH
       /    \\
   CH         C — CH
   ||         |    ||
   CH         C    CH
       \\   /   \  /
         CH      NH
```

Это безцветное кристаллическое вещество, легко окисляющееся и темнеющее на воздухе; водород группы NH и здесь, подобно пирролу, может быть замещен на калий, а далее на различные радикалы, которые при нагревании перейдут к атому С. Из большого числа способов синтетического получения индола, наибольший интерес представляют те, которые дают указания

на его строение. Например, если взять фенил-этилен или стирол, в котором один водород группы $CH = CH_2$ замещен хлором и подвергнут его нитрованию,

1) 2)

CH
HC C — CH
HC CH CHCl
CH

→ C — CH / C CHCl / NO_2 → C — CH / C CHCl / NH_2

то получим нитро-хлор-стирол с группой NO_2 в орто-положении. Восстановлением получаем продукт (2) в котором при отнятии элементов HCl происходит замыкание кольца и получается индол.

Индольное ядро имеет значительный биологический интерес, так как входит в состав молекулы белков, а также встречается и в растительных эфирных маслах; кроме того он имеет и технический интерес, так как лежит в основе красящих веществ индиговой группы.

Химический характер индола очень близок к таковому же пиррола, но основные свойства еще менее выражены, благодаря присутствию бензольного кольца, вообще наклонному понижать основной характер. Продукты восстановления индола дигидроиндол и тетрагидроиндол, подобно пирролину и пирролидину, обладают ясно выраженным основным характером.

C — CH_2 / CH_2 / NH и CH — CH_2 / CH_2 / CH / NH

Индол (равно как и пиррол) является вторичным основанием и, в отличие от первичных аминов, при действии азотистой кислоты не дает водного остатка, а образует нитрозо-соединение; при образовании азотнокислой соли нитрозоиндола получается характерное красное окрашивание раствора, которое может служить реакцией для открытия индола.

В белковой молекуле индольное кольцо находится в соединении с α-аминопропионовой кислотой или *аланином*. Аланин является одной из важнейших аминокислот, постоянно встречающейся среди продуктов гидролиза

$$CH_3 — \underset{NH_2}{CH} — COOH$$

белка в виде различных производных, представляющих результат замены водорода метильной группы аланина на различные радикалы; такими производными будут *серин*, представляющий продукт замены водорода на водный остаток и *цистеин*—при замене на остаток сероводорода:

$$\underset{OH}{CH_2} — \underset{NH_2}{CH} — COOH \qquad \underset{SH}{CH^2} — \underset{NH_2}{CH} — COOH$$

далее фенил-аланин, являющейся результатом замены водорода в аланине на остаток бензола, оксифенил-аланин или тирозин—при замене на остаток фенола.

гистидин[1])—при замещении имидазоловым ядром и *триптофан*—при замещении индольным ядром:

```
        C.CH₂ CH.COOH
        ‖     |
        CH    NH₂
  NH
```

Триптофан является обычным продуктом гидролиза белка: ему принадлежит важная роль при синтезе белка животным организмом и при недостатке его в пище наступают болезненные растройства, так как он не может быть заменен другими аминокислотами; в значительных количествах он может быть получен при гидролизе казеина с помощью энзима панкреатической железы—эрепсина. Триптофаном же обусловливается розовое окрашивание при реакции на белок, предложенной Адамкевичем: к испытуемому веществу приливают уксусной кислоты (содержащей глиоксилевую кислоту) и осторожно крепкой серной; на границе последней образуется кольцо розового цвета. При гниении белка или при сплавлении его со щелочами из триптофана образуется индол, вместе со своим метилированным (в β—положении) гомологом—скатолом; запах экскрементов в значительной мере обусловливается присутствием индола и скатола.

В живом организме аминокислоты и вообще аминосоединения могут подвергаться трем главным процессам: 1) реакции *декарбо-силирования*, т. е. потере CO_2, приводящей от аминокислоты к простому амину, 2) реакции *дезаминирования*, при которой остаток NH_2 заменяется на водород и 3) реакции окисления, точнее—суммарному процессу окислительного дезаминирования, при чем азот аминокислоты уходит в виде аммиака, карбоксильная группа отщепляется в виде CO_2, а углерод, при котором стояла группа NH_2 окисляется в альдегидную или кетонную группу. Если применить эти превращения к триптофану, то получатся следующие продукты:

декарбоксилирование: 1)

```
     CH
         C — C.CH₂.CH.COOH                      C.CH₂.CH₂.NH₂
CH               ‖     |
         C       CH    NH₂       →                            + CO₂
CH
            NH                               NH
     CH
```

восстановление: 2)

```
     HC
         C — C.CH₂CH.COOH                       C.CH₂CH₂.COOH
CH               ‖    |
         C       CH   NH₂     + H₂                            + NH₃
CH                            →
            NH                               NH
     CH
```

[1]) Формула гистидина:

```
CH = C — CH₂ — CH — COOH
|    |          |
NH   N          NH₂
  \\ /
   CH
```

окисление: 3) (кетонокислота)

CH, CH, CH, CH, CH — C—C.CH_2.CHCOOH, C CH, NH, NH_2 + O → C.CH_2.C.COOH, O, NH → + NH_3.

4) C.CH_2.C$\lessgtr^{H}_{O}$ (альдегид) NH + O → 5) C.CH_2.COOH NH → 6) C.CH_3 NH + CO_2

При реакции декарбоксилирования получается индол-этиламин (1), встречающийся в некоторых высших растениях и грибах; процесс дезаминирования дает продукт, обычно получающийся при разложении белков — скатол-уксусную кислоту. Реакция окисления ведет к отщеплению CO_2 и NH_3 и через альдегид, как промежуточный продукт дает индолуксусную кислоту (или скатол-карбоновую) (5), а последняя теряя CO_2, образует скатол (6).

Кроме производных самого индола, в живой природе часто встречаются производные дигидроиндола или индолина: известно большое число производных, стоящих в таком же отношении к основному ядру—индолину, в каком стоят к пурину вещества мочевой группы, получающиеся в результате замены водорода основного ядра на водный остаток.

Такими соединениями будут:

—CH_2, CO, NH — **оксиндол**

—CHOH, CO, NH — **диоксиндол**

—CO, CO, NH — **изатин**

—CO, CH_2, NH — **индоксил**

Все эти соединения, как содержащие группу CO, подобно веществам
мочевой группы, могут реагировать также в тавтомерной энольной форме; все
они стоят в близкой связи с природной растительной краской индиго, а так
как они являются продуктами окисления индолина, то переход к индиго от
соединений, содержащих индольное кольцо может происходить и в организме
животных. И действительно, иногда, наиболее часто у травоядных наблюдается
выделение красящих веществ индиговой группы с мочей и потом, придающее
последним синюю окраску. Эти красящие начала образуются вероятно из
триптофана при необычном течении реакций обмена веществ в организме, и
если искусственно ввести в организм индол, то он путем окисления будет
превращен в индиго и выделен с мочей или иным путем. Продукты, образую-
щиеся при окисления индолина, могут быть получены искусственно целым ря-
дом синтетических методов из веществ ароматического ряда, что представляет
существенный интерес для технического получения индиго. [1])

[1]) Из многочисленных способов синтетического получения этих продуктов можно
привести следующие, как могущие дать указания на образование соответствующих
веществ в природных условиях: I) если взять фенил-уксусную кислоту, т. е. бензол,
в котором один из водородов замещен на уксусную кислоту, и подвергнуть ее нитро-
ванию, то получим орто-амино-фенилуксусную кислоту, которая, как только выделить-

Индиго.

Индиго представляет собой кристаллическое вещество интенсивно синего цвета, нерастворимое ни в воде, ни в обычных органических растворителях, за исключением ледяной уксусной кислоты, расплавленного параффина и анилина. В крепкой серной кислоте индиго также растворяется, образуя сульфокислоту (индиго-кармин).

Растительное индиго получается из перебродившего сока индигоносных растений, принадлежащих к роду Indigofera (Leguminosae-Papilionaceae) или Isatis-вайда (Compositae). В этих растениях не содержится индиго в готовом виде, но находится глюкозид-индикан, образованный сочетанием молекулы индоксила с молекулой виноградного сахара—глюкозы. Если представить себе индоксил в энольной форме, то за счет OH индоксила и водорода молекулы

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C-O-C_6H_{11}O_5 \\ \| \\ CH \\ NH \end{matrix}\right.$$

глюкозы выделяется вода и образуется глюкозид. И обратно, под влиянием некоторых ферментов может происходить присоединение воды и распадение индикана на индоксил и глюкозу. Такое расщепление производится в большом масштабе при техническом получении индиго. Для этого индигоносные растения срезаются незадолго до цветения, помещаются в бассейн, заливаются водой и оставляются в покое. Вода из растения извлекает глюкозид, а также и те энзимы, которые расщепляют его на глюкозу и индоксил, и часов через 12 процесс ферментации оканчивается. Перебродивший сок, имеющий более или менее темный желтый цвет взбалтывается с помощью весел или какого либо иного приспособления в течение 2-3 часов для более тесного соприкосновения с воздухом. Под влиянием кислорода воздуха выде-

---

ее из соли, выделяет воду и происходит замыкание кольца с образованием оксиндола:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C.CH_2.COOH \\ C \\ NH_2 \end{matrix}\right. - H_2O \rightarrow C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C - CH_2 \\ | \\ CO \\ NH \end{matrix}\right.$$

2) Если взять хлорангидрид бензойной кислоты и подействовать на него цианистым серебром и затем водой, то получается бензоил-муравьиная кислота; если ее подвергнуть нитрованию и последующему восстановлению, то получается орто-аминокислота, которая в момент своего образования выделяет воду и образует изатин.

$$C_6H_5.CO.Cl \rightarrow C_6H_5.CO.COOH \rightarrow C_6H_4\left\langle\begin{matrix} C.CO.COOH \\ C \\ NH_2 \end{matrix}\right.$$

ляется нерастворимое синее индиго, осаждающееся на дно в виде мелкого порошка. Осадок отфильтровывается через полотняный фильтр, отпрессовывается от избытка влаги, высушивается и поступает в продажу в виде кусков синевато-фиолетового цвета, приобретающих при трении ногтем медноватый отлив.

Индиго имеет состав $C_{16}H_{10}N_2O_2$, его молекулярный вес установлен с точностью, благодаря его способности обращаться в пар без разложения, если его нагревать при уменьшенном давлении; способность возгоняться представляет также удобство для очищения индиго. Строение индиго может быть уяснено из следующих соображений: при окислении индиго дает изатин, заключающий 8 атомов углерода, следовательно при окислении происходит распад молекулы индиго: $C_{16}H_{10}N_2O_2 \rightarrow 2C_8H_5NO_2$.

С другой стороны *индоксил* очень легко при окислении переходит в индиго и этот переход можно себе представить так: т.-е. две молекулы индоксила, окисляясь выделяют водород в виде воды и освободившиеся сродства соединяют

$$C_6H_4\langle {}^{CO}_{NH} \rangle CH_2 + O_2 + H_2C\langle {}^{OC}_{NH} \rangle C_6H_4 =$$

$$C_6H_4\langle {}^{CO}_{NH} \rangle C = C\langle {}^{OC}_{NH} \rangle C_6H_4 + 2H_2O$$

их в одну молекулу индиго. Строение этого красителя было установлено Ад. Байером, предложившим и первые способы синтеза его, не нашедшие, впрочем, по своей дороговизне технического применения.

В настоящее время синтетическое индиго готовится в технике по двум способам: 1) исходным продуктом служит углеводород каменноугольного дегтя нафталин, который дымящейся серной кислотой, в присутствии сернокислой ртути как катализатора, окисляется во фталевый ангидрид, а этот последний действием NH_3 переводится во фтальимид, фтальимид окислением с помощью хлорнова-

$$C_{10}H_8 \rightarrow C_6H_4\langle {}^{CO}_{CO} \rangle O \rightarrow C_6H_4\langle {}^{CO}_{CO} \rangle NH$$

тисто-натровой соли переводится в антраниловую кислоту *): Антраниловая кис-

$$C_6H_4 < {}^{COOH}_{NH_2}$$

*) Получение из фтальимида антраниловой кислоты есть частный случай реакции Гофманна—получения первичных аминов из амидов кислот действием хлорноватистой или бромноватистой щелочи, напр. $CH_3.NH_2$ из $CH_3.CONH_2$:
$CH_3.CONH_2 \rightarrow CH_3.CONHBr \rightarrow CH_3.CON.NaBr \rightarrow NaBr + CH_3.NCO \rightarrow CH_3.NCO + H_2O \rightarrow CH_3.NH_2 + CO_2$.

лота конденсацией с хлороуксусной кислотой дает фенил-глицин-ортокарбоновую кислоту, которая при сплавлении с щелочами дает индоксил, окисляющийся кислородом воздуха в индиго; 2) способ заключается в следующем: исходят из

COOH

$NH_2.CH_2.COOH$ → CO CH_2 NH

бензола, превращают его в нитробензол и анилин, далее конденсацией с хлороуксусной кислотой в фенилглицин, который при нагревании с натрий-имидом NH_2Na дает индоксил.

Индиго при действии восстановителей может присоединять два атома водорода и переходить в так наз. белое индиго, обладающее способностью растворяться в щелочах и при действии кислорода воздуха переходить обратно

COH HOC

C —— C

NH NH

в синее индиго. Это свойство белого индиго и используется в технике крашения, так как синее индиго в обычных растворителях не растворимо: синее индиго переводится в белое действием железного купороса в присутствии гашеной извести, как щелочи; полученным раствором пропитывается ткань, которая затем на воздухе приобретает синий цвет. Другой способ окрашивания основывается на способности индиго давать под влиянием серной кислоты растворимые в воде сульфокислоты. Натровые и калийные соли этих сульфокислот также растворимы в воде с индигово синим цветом и носят название индиго-кармина.

С заменой группы NH в молекуле индиго серой получается тиоиндиго— красная краска; с введением брома в оба бензольные кольца индиго также получается красивая красная краска, тождественная с финикийским пурпуром древних, добывавшимся из морских моллюсков (murex); этот факт интересен как новый случай связи пигментов индиговой группы с животным царством и нечастый пример нахождения органических галоидных производных в животных.

Пиридин.

Пиридин

CH

CH CH

CH CH

N

представляет большое сходство с пирролом, но в биологическом отношении роль его совершенно иная.

В то время как пиррол и его гомологи входят в состав почти каждой белковой молекулы, производные пиридина никогда в состав белка не входят, а встречаются лишь в растительном царстве в качестве существенной составной части большинства алкалоидов, веществ, обладающих сильным специфическим действием на животный организм.

Подобно тому, как слиянием пиррольного кольца с бензольным получает-

ся индол, так и слиянием пиридинового и бензольного колец получается *хинолин*: кроме хинолина в алкалоидах находится и *изо-хинолиновое* ядро, отличающееся несколько иным положением атома азота:

Хинолин.

Изохинолин.

Эти ядра, а также их гомологи в значительном количестве находятся в костяном масле—продукте сухой перегонки необезжиренных костей, а в несколько меньших количествах встречаются в каменноугольном дегте, откуда они легко могут быть выделены, так как обладают характером оснований и дают соли с кислотами, в отличие от нейтральных углеводородов и кислых фенолов.

Кроме того, производные пиридинового цикла могут быть получены целым рядом синтетических способов. Весьма интересный синтез пиридина, напоминающий синтез бензола из ацетилена, описан Рамсаем: если взять смесь ацетилена и HCN и пропускать ее через нагретую трубку, то образуется пиридин по следующему уравнению: $2CH \equiv CH + HCN = C_5H_5N$, т. е. совершенно аналогично тому как $3CH \equiv CH$ дают C_6H_6.

Хорошо говорит о строении пиридина синтез из этил-аллил-амина который при пропускании над окисью свинца отдает водород и замыкает кольцо:

$$\begin{array}{ll} CH_3 & CH_2 \\ | & \| \\ CH_2 & CH \\ | & | \\ NH - & CH_2 \end{array} = \text{пиридин (CH, CH, CH, CH, CH, N)} + 3H_2$$

Подобно пиррольному, пиридиновый цикл может быть получен из соединений с открытой цепью, которые образуются из молекулы белков, например при отнятии частицы аммиака от пента-метилен-диамина—кадаверина (от cadaver —труп) замыкается кольцо и образуется сполна восстановленный пиридин—*пиперидин*:

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - CH_2.NH_2 \\ | \\ CH_2 - CH_2.NH_2 \end{array} = \begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - CH_2 \\ | \qquad\qquad\quad | \\ CH_2 - CH_2 - NH \end{array} + NH_3$$

Отнятие аммиака производится в виде NH_4Cl при нагревании хлористоводородной соли пентаметилендиамина. Совершенно подобно тому как из γ—амино-масляной кислоты получается пирролидон[1], так и из δ-амино-валерьяновой кислоты отнятием воды и замыканием кольца легко образуется пиперидон, представляющей собой пиперидин, в котором два водорода заменены на атом кислорода.

$$\begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - COOH \\ | \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2 - CH_2 - CO \\ | \qquad\qquad\quad | \\ CH_2 - CH_2 - NH \end{array}$$

[1]) См. страницу 17.

Восстановлением это вещество легко может быть переведено в пиперидин, а отнятием водорода можно перейти к пиридину.

Как уже говорилось, в продуктах гидролиза белка пиридина не содержится, а между тем в костном масле пиридиновые основания находятся; кроме того Пикте, видный исследователь в области алкалоидов, показал, что пиридиновые основания получаются почти при сухой перегонке с известью продуктов, получающихся при гидролизе белков в присутствии формальдегида. Пикте полагал, что таким путем можно установить простую и наглядную связь между алкалоидами и белковыми веществами; но надо заметить, что с одной стороны, получение тех или иных соединений в искусственных условиях при действии весьма высокой температуры не может служить указанием для уяснения возможных путей образования подобных соединений в живой природе, ибо при высокой температуре может происходить глубокий распад молекулы с совершенно новыми перегруппировками атомов; с другой стороны повидимому и нет необходимости прибегать к столь сильно действующим средствам, так как пиридиновый цикл может быть получен из аминокислот, входящих в состав белков, путем отнятия от них элементов воды или аммиака, а эти реакции, как известно, легко осуществляются живым организмом. С точки зрения уяснения реакций, имеющих место в живой природе весьма интересным является установление связи между пиридиновым циклом и углеводами; именно, при действии на глюкозу аммиака и хлористого цинка получается пиридин (вместе с пиразином).

Кроме того пиридин и его производные могут быть получены из соединения ряда пиррола. Если взять метилированный гомолог пиррола и пропустить его через нагретую трубку, то углерод боковой цепи входит в кольцо и образуется пиридин:

```
CH ═══ CH                    CH
 |      |              CH ╱    ╲ CH
CH     C.CH3   ──→       |      |        + H2
  ╲   ╱                CH ╲    ╱ CH
   NH                        N
```

точно также от индола можно перейти к хинолину. Подобным же образом получается пиридин нагреванием пиррола с йодистым метиленом и метилатом натрия:

```
CH    CH                                        CH
 ═══                                       CH ╱    ╲ CH
      ╲NH + CH2J2 + 2CH3ONa  =               |      |      + 2NaJ +
 ═══  ╱                                    CH ╲    ╱ CH
CH    CH                                        N
```

$+ 2CH_3OH.$

Существует также ряд способов получения гомологов пиридина из различных альдегидов и аммиака, не представляющих однако интереса с биохимической точки зрения, так как реакция протекает при высокой температуре.

Пиридин во многих отношениях является чрезвычайно сходным с бензолом. Благодаря прочности кольца и бензол и пиридин являются родоначальниками целой массы веществ; но надо заметить, что в отличие от бензола могут существовать однозамещенные изомеры пиридина, так как уже сам пиридин

имеет ассиметрическую частицу, представляя как бы бензол, в котором одна из групп CH заменена на атом азота.

Поэтому из бензола может быть получен только один метилированный гомолог—толуол, в то время как из пиридина могут быть получены метилпиридины в виде трех изомеров (α, β и γ):

CH γ
β₁ CH   CH β
α₁ CH   CH α
N

C.CH₃ (α) N   C.CH₃ (β) N   C.CH₃ (γ) N

Из замещенных продуктов пиридина важное значение принадлежит пиридинкарбоновым кислотам, так как получение их при окислении гомологов позволяет судить о числе и положении заместителей в пиридиновом кольце. Сходство пиридина с бензолом выражается и в большой наклонности к реакциям замещения и в прочности ядра: если подвергать окислению гомологи бензола, то окисление происходит лишь в боковой цепи, ядро же остается обыкновенно нетронутым; точно также ведут себя и гомологи пиридина. Подобно бензолу, пиридин может быть подвергнут восстановлению, и переведен в *пиперидин* $C_5H_{11}N$, но пиридиновое кольцо несколько менее прочно, чем бензольное и при очень энергичном восстановлении может разрываться, давая предельный амин, или даже углеводород (пентан) с отщеплением аммиака; но и относительно бензола есть указания, что при очень энергичном восстановлении может происходить разрыв кольца (Бертло.)

Нафталин при окислении дает фталевую кислоту, а эта последняя теряя $2CO_2$ может перейти в бензол; если окислять хинолин, то получается двухосновная хинолиновая кислота, при нагревании теряющая $2CO_2$ и дающая пиридин. Пиридин является *третичным* основанием и подобно всем третичным

N → COOH, COOH, N → N

аминам обладает способностью соединяться с CH_3J.

Пипередин.

CH₂
CH₂   CH₂
CH₂   CH₂
NH

Пиперидин является более сильным основанием, чем пиридин. Он растворим в воде, ядовит, обладает противным запахом; встречается в составе некоторых алкалоидов; подобно всем *вторичным* аминам при действии азотистой кислоты дает нитрозосоединение. Замечательна реакция бензоил-пиперидина с пятибромистым фосфором, приводящая к соединению с открытой цепью:

$$\text{(кольцо с N–OC.C}_6\text{H}_5\text{)} + PBr_3 = POBr_3 + C_6H_5.CN + CH_2Br.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.Br.$$

N

OC.C_6H_5

Хинолин

Химический характер хинолина близок к характеру пиридина; это жидкость с t^0 кипения 240° и с более приятным, чем у пиридина запахом. Хинолин может быть получен искусственно рядом разнообразных приемов. Если взять

CH, CH_2, CH, CH, CH, CH, CH_2, 'CH, NH → CH, C, CH, CH, CH, CH, CH, CH, C, N $+ 2H_2$

аллил-анилин и пропускать его пары над окисью свинца, то получается хинолин. Точно также, если взять анилин и заставить его взаимодействовать с альдегидом акриловой кислоты, то выделяется вода и образуется акролеин—анилин:

CH_2, CH, CH, C, N → N $+ H_2$

Акролеин-анилин, отдавая два атома водорода замыкает кольцо и получается хинолин. Этим способом и получается обычно хинолин на практике, по методу предложенному Скраупом. Берется смесь анилина, нитробензола, глицерина и крепкой серной кислоты и нагревается; при этом из глицерина под влиянием серной кислоты образуется акролеин, который с анилином дает акролеин-анилин, а последний под влиянием окисляющего действия нитробензола, теряет два атома водорода и дает хинолин.

Вместе с хинолином в костном масле и в каменноугольном дегте встречается *изохинолин*, который также может быть получен синтетически, например из бензилиден-этиламина пропусканием через накаленную трубку:

CH, C, CH_3, CH, CH_2, CH, N, CH, C, CH, CH → CH, C, CH, CH, CH, N, CH, CH, C, CH

Интересно получение тетрагидро-изохинолина из фенил-этил-амина и му-

равьиного альдегида, в связи с возможностью образования таким путем изохинолинового ядра в растении *)

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2 + \text{CH}_2\text{O} = \text{(CH}_2\text{, CH}_2\text{, NH, CH}_2\text{)} + 2\text{H}_2$$

Строение изохинолина доказывается также получением при окислении цинхомероновой и фталевой кислот:

$$\text{C}_6\text{H}_4\text{(COOH)}_2 \longleftarrow \text{C}_9\text{H}_7\text{N} \longrightarrow \text{C}_5\text{H}_3\text{N(COOH)}_2$$

Изохинолиновое ядро встречается в некоторых алкалоидах.

ГЛАВА II.

Алкалоиды.

1. Соединения, относимые к группе алкалоидов.

К группе алкалоидов принадлежат вещества, вырабатываемые растительным организмом и имеющие характер оснований. Долгое время не было известно основных веществ растительного происхождения, и даже не допускалась возможность их нахождения в растениях, так как иных щелочей, кроме $NaOH$, KOH и NH_4OH не знали. Поэтому было большой неожиданностью нахождение Сертюрнером в начале 19—го столетия в настое, приготовленном из головок мака (Papaver somniferum), вещества, содержащего азот и обладающего основным характером, способного образовать соли с кислотами. Но вслед за этим открытием изучение новой группы органических соединений пошло быстрыми шагами, причем выяснилось, что то сильное специфическое, целебное или ядовитое действие, которое оказывают на человеческий организм многие растения, будучи приняты внутрь, обусловлено именно содержанием в них особых веществ основного характера, отчего и вся группа получила название алкалоидов (alkali—щелочи).

В настоящее время известно весьма значительное число природных органических соединений основного характера и по вопросу о том, должны ли быть они все причислены к группе алкалоидов, между исследователями нет единства. В самом широком смысле под словом *алкалоид* понимается всякое вещество живой природы, содержащее азот и обладающее основным характером; в таком случае в эту группу должны быть отнесены следующие соединения: 1) *амины*, т.е. моно, ди и окси — амины; 2) из *аминокислот*—диамино-

---

*) Фенил-этил-амин легко может образоваться путем реакции декарбоксилирования из фенил-аланина: $C_6H_5.CH_2.CH.NH_2.COOH$, который является необходимой составной частью белковой молекулы; муравьиный альдегид является первым продуктом синтеза углеводов зеленым растением.

кислоты, к которым относятся и гексоновые основания, встречающиеся в про-
дуктах распада белков (моноаминокислоты нейтральны). 3) *сполна замещен-
ные аммониевые основания* (т. е. NH_4OH, в котором водород заменен на
различные радикалы). Это обширная группа, представители которой встречают-
ся в каждой живой клетке.

Из наиболее важных производных этого класса следует упомянуть *холин*, ве-
щество сильно основного характера, выделенное из желчи и встречающееся в мозгу

$$\begin{array}{ll} & \quad CH_3 \\ CH_2 - N & - CH_3 \\ | \qquad\quad | & \quad CH_3 \\ CH_2OH \;\; OH & \end{array}$$

и семенах растений. К этой же группе относятся и *бетаины*, соединения ангидрид-
ного характера, основные свойства которых несколько ослаблены присутствием кар-
боксильной группы, наличность которой сближает их с аминокислотами. В растени-
ях очень обычен *бетаин* —вещество более окисленное, нежели холин; образование бе-
таина в растении хорошо об'ясняется через метилирование гликоколя с переходом
трех—валетного азота в пяти—валетный:

$$\begin{array}{c} C_2H - NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} \qquad\quad CH_3 \\ CH_2 - N - CH_3 \\ | \qquad\quad | \quad CH_3 \\ COOH \;\; OH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} \qquad\quad CH_3 \\ CH_2 - N - CH_3 \\ | \qquad\quad | \quad CH_3 \\ CO - O \end{array} + H_2O$$

Подобный же процесс метилирования может иметь место и с другими азотис-
тыми соединениями, напр. *пролин* (α—пирролидин—карбоновая кислота) образует в
этих условиях алкалоид *стахидрин*, встречающийся в Galeopsis grandiflora др. расте
ниях:

$$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 \\ | \qquad\quad | \\ CH_2 \quad CH.COOH \\ \diagdown \; \diagup \\ NH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_2 - CH_2 \\ | \qquad\quad | \\ CH_2 \quad CH.COOH \\ \diagdown \; \diagup \\ N - OH \\ \diagup \; \diagdown \\ CH_3 \;\; CH_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_2 - CH_2 \\ | \qquad\quad | \\ CH_2 \quad CH.CO \\ \diagdown \; \diagup \quad | \\ N - O \\ \diagup \; \diagdown \\ CH_3 \;\; CH_3 \end{array}$$

Вообще реакции метилирования обычны для живых организмов и азот сполна
замещенных аммониевых оснований всегда соединяется с метильными группами
4) *азотистые гетероциклические соединения*, рассмотренные нами в
в предыдущей главе, т е. пуриновая группа, пиримидиновые основания, пирроль-
ные и индольные кольца, пиридин, хинолин, изохинолин и разнообразные и мно-
гочисленные их производные.

Как видно при таком широком понимании слова „алкалоид", вся группа
принимает расплывчатый, неопределенный характер, в нее приходиться вклю-
чать слишком разнородные классы соединений. Поэтому удобнее с'узить это
понятие и относить к алкалоидам лишь группу веществ, обладающих характер-
ным сильным действием на человеческий и животный организм и заключающих
одну или несколько азотистых гетероциклических группировок (пиррольную,
пиридиновую, хинолиновую и изохинолиновую[1]). Некоторые ученые (Königs)
предлагают понимать под алкалоидами только производные пиридиновой группы,
но такое определение слишком узко.

[1]) Ядовитые вещества грибов не подходят к принятому нами определению алка-
лоидов; их следует отнести к группе птомаинов или трупных ядов.

2. Распространение алкалоидов в природе.

Первые алкалоиды были открыты в 1805—1817 гг. Sertürner'ом которому удалось получить из опия кристаллы морфина; но уже к 30-м годам было известно много алкалоидов. Относительно распространения алкалоидов в природе надо заметить, что все настоящие сложные алкалоиды исключительно растительного происхождения, в царстве животных они совершенно не встречаются. Вообще, чем проще то или иное вещество, тем шире его распространение в природе: например вещества пуриновой группы (ксантин, теин мочевая кислота и проч.) общи и животным и растениям, но соединения с пиридиновой и хинолиновой группировкой свойственны лишь высшим растениям, низшие растения настоящих алкалоидов не содержат.

Но и среди высших растений алкалоиды распределены неравномерно: в то время как некоторые семейства лишены алкалоидов, другие содержат их в больших количествах. Богаты алкалоидами пасленовые (антропин), мареновые (алкалоиды хинной корки), лютиковые, маковые (алкалоиды опия—морфин и 20 других), зонтичные (цикута) и др., губоцветные их не содержат, из однодольных содержит алкалоиды сем. лилейных. Что касается распределения алкалоидов по различным органам растений, то здесь нельзя отметить никакой закономерности, так никотин содержится в листьях, атропин в листьях и семенах, опиум в головках мака и т. д.. Так как сок растений имеет кислую реакцию, то и алкалоиды находятся не в виде свободных оснований, а или в виде солей обычных растительных кислот —яблочной, винной, лимонной, и др., или же в соединении с особыми сложными кислотами: например хинин встречается в виде соли хинной кислоты [1]), атропин в виде соли троповой кислоты.

3. Состав и общие свойства алкалоидов.

По составу все алкалоиды могут быть разделены на две группы: 1) не содержащие кислорода, т. е. состоящие лишь из углерода, азота и водорода (напр. никотин $C_{10}H_{14}N_2$, конинн $C_8H_{17}N$) и 2) на содержащие кислород: последние более распространены в природе. Сообразно с составом и физические свойства их различны: безкислородные алкалоиды летучи с парами воды без разложения и легко могут быть выделены из смесей отгонкой из щелочного раствора, подобно тому, как гонится аммиак по способу Кьельдаля. Содержащие кислород нелетучи и для выделения их обрабатывают щелочами растения или части растений и извлекают растворителями. Всем алкалоидам свойственны некоторые общие реакции: так они осаждаются растворами фосфорно-молибденовой и фосфорно-вольфрамовой кислот, двойными солями тяжелых металлов напр. $KJ + HgJ_2$. Дубильной кислотой они также осаждаются, но хуже. [2]) Большинство алкалоидов обладает горьким вкусом.

При изучении химического характера алкалоидов исследователям пришлось столкнуться с большими затруднениями вследствие значительной сложности этих веществ. Первым шагом при изучении всякого вещества является знание состава, для чего необходимо выделить его в чистом виде и подвергнуть его анализу. Следующим этапом является установление молекулярного веса, который определяется для алкалоидов, летучих без разложения по плотности пара, а для нелетучих—на основании законов Рауля, по повышению t^0 кипения и понижению t^0 замерзания растворов. При значительной сложности состава

[1]) Хинная или гексагидро-тетраокси-бензойная кислота имеет следующий состав: $(OH)_4 C_6H_7 COOH$.

[2]) Эти реакции свойственны и белкам, там они также обусловлены присутствием основных групп.

алкалоидов данные анализа иногда не позволяют выразить отношения между элементами в целых числах и предстоит выбор между двумя близкими формулами, наприм. между $C_9H_{18}N$ и $C_9H_{17}N$ (разница в содержании H всего лишь 0,7%) в этом случае *закон четных паев* дает определенные указания и заставляет отбросить одну из формул как невозможную, в данном примере— $C_9H_{18}N$.

Для определения строения алкалоидов имеется ряд общих методов. Начнем с вопроса о характере атома азота. Азот может входить в молекулу в виде трех различных форм, именно в виде первичного ('NH_2), вторичного (″NH) и третичного (N‴) аминов. Эти три класса аминов различаются между собой отношением к HNO_2; первичный амин при действии азотистой кислоты отщепляет азот и амино-группа заменяется водным остатком, вторичный амин в этих условиях дает нитрозо-соединение ″N.NO, третичный же в реакцию с азотистой кислотой не вступает. Кроме того первичные и вторичные амины при действии хлорангидридов кислот могут замещать свой водород на кислотный радикал. Третичный амин, реагируя с CH_3J дает аммониевое основание. Большая часть алкалоидов принадлежит к третичным основаниям. Независимо от принадлежности к той или иной группе аминов почти всегда каждый атом азота, входящий в молекулу вещества, вносит с собой способность соединяться с кислотой и потому можно различать одно, дву, трикислотные и т. д. основания, смотря по числу атомов азота.

Кислород в молекулу алкалоида может входить в виде следующих групп: водного остатка OH', карбоксильной группы 'COOH, карбонильной группы ″C=O, в виде эфирного кислорода —O—, последний чаще всего в виде $-O-CH_3$ или —O—CO—R. Все те общие реакции, которые характеризуют эти группы, могут быть применены и к открытию их в алкалоидах.

Весьма важную роль при установлении строения алкалоидов сыграла перегонка с едкими щелочами, которая приводит к разложению алкалоида и позволяет определить, производным каких простых ядер он является. Для решения вопроса о присутствии и местах нахождения боковых цепей приходится прибегать к реакциям окисления. При окислении алкалоида образуются пиридин или хинолин-карбоновые кислоты, позволяющие судить о местах прикрепления боковых цепей по положению карбоксильных групп; не менее важное значение имеют и реакции восстановления, как это будет видно в дальнейшем. Таким образом, идя последовательно, представляется возможность сначала решить вопрос об азоте, затем о кислороде, о месте нахождения боковых цепей и путем разложения выделить основные ядра. Кроме того большинство алкалоидов являются оптически деятельными и при установлении формулы следует принимать во внимание и это свойство.

---

4. Бескислородные алкалоиды.

Кониин.

Рассмотрим несколько примеров. *Кониин* из Conium maculatum, чрезвычайно ядовитый, однокислотный алкалоид, состав и молекулярный вес которого выражается формулой $C_8H_{17}N$. По отношению к азоту он обнаруживает свойства вторичного основания. Перегоняя его над цинковой пылью удалось отнять водород (цинковая пыль всегда содержит ZnO) и перейти к *конирину* $C_8H_{11}N$.

Строение конирина было установлено следующим образом: при окислении он дает одноосновную пиридин-карбоновую кислоту, с карбоксильной группой в α—положении. Следовательно имеется только одна боковая цепь и, как

видно из состава конирина, выражается формулой C_3H_7, т. е. отвечает или нормальному, или изо-пропилу:

$$C_5H_4N{\cdot}C_3H_7 \;(\text{CH, CH, CH, CH, C.C}_3\text{H}_7\text{, N}) \rightarrow CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 + NH_3$$

Для решения вопроса о строении боковой цепи конирин был подвергнут энергичному восстановлению действием HJ. В этих условиях происходит разрыв кольца с выделением азота в виде аммиака и с образованием предельного углеводорода, тождественного по свойствам с нормальным октаном; значит и боковая цепь имеет нормальное строение, т. е. конирин является нормальным α—пропил-пиридином.

Кониин отличается от конирина большим содержанием водорода, именно он содержит на 6 атомов H больше, следовательно строение его выразится следующей формулой:

$$CH_2(CH_2)_3\overset{*}{C}H(NH)\cdot CH_2\cdot CH_2CH_3$$

Атом углерода, отмеченнны звездочкой, является ассиметрическим и обусловливает оптическую деятельность кониина. Синтез кониина был осуществлен Ладенбургом в 1886 году. Ладенбург взял пиридин с группой CH_3 в α—положении; метильная группа в кольце стоящая в α—положении легко подвергается раекции альдольной конденсации, поэтому, действием уксусного альдегида на α—метил-пиридин, ему удалось получить соединение, которое

$$C_5H_4N{\cdot}CH_3 + \underset{H}{\overset{O}{C}}{-}CH_3 = C_5H_4N{\cdot}CH_2{\cdot}C(OH)(H){-}CH_3$$

при замене водного остатка на водород (действием HJ) превращается в нормальный α—пропил-пиридин. Пропил-пиридин при восстановлении действием Na в спиртовом растворе присоединяет $3H_2$ и переходит в вещество, близкое по свойствам к кониину, но отличающееся отсутствием оптической деятельности Оптическая недеятельность полученного вещества об'ясняется присутствием (как и всегда при синтетических реакциях) в равных количествах правого и левого изомеров Для разделения такой недеятельной смеси изомеров надо действовать какой либо оптически-деятельной кислотой, например винной *) образующиеся соли правого и левого кониина отличаются различной растворимостью и могут быть разделены кристаллизацией.

*) см. курс орг хим. Демьянова—при виннокаменной кислоте описаны способы разделения смеси оптических изомеров.

Выделенный из разделенных таким образом солей, синтетический кониин оказывается вполне тождественным по свойствам с природным. В чистом состоянии кониин представляет собой бесцветную жидкость, кипящую при 167°, оптически активную и чрезвычайно ядовитую.

Можно проследить некоторую связь между строением алкалоидов и ядовитостью. Уже пиперидин ядовит (ок. 0,5 гр. являются смертельной дозой) замещение водорода ядра на радикал увеличивает ядовитость (для α—метил-пиперидина смертельная доза—0,1 гр.); помещение метильной группы при азоте еще более повышает ядовитость (0,0[illegible] гр. смертельны). Кроме того следует отметить, что оптические изомеры отличаются различной ядовитостью.

Никотин.

Никотин, $C_{10}H_{14}N_2$ содержится в листьях табака, Nicotiana tabaccum в виде солей яблочной и лимонной кислот в количестве от 0,6 до 8%; в лучших сортах табака обычно никотина меньше. Добывается или извлечением эфиром из водного табачного экстракта (по прибавлении щелочи) или перегонкой с известью. В чистом состоянии представляет бесцветную жидкость, кипящую при 246°; при хранении в незапаянных сосудах окисляется и буреет. Удельный вес близок к уд. весу воды. Основание двукислотное, очень ядовит У людей, непривычных к этому яду уже 0,003 гр. вызывают тяжелые расстройства. Природный никотин вращает влево; право вращающий изомер менее ядовит.

При окислении никотина получается никотиновая или β—пиридин-карбоновая кислота: следовательно из 10 атомов углерода никотина пять входят в

CH
CH C.COOH
CH CH
N

пиридиновое кольцо, остальные же образуют боковую цепь. Так, как боковая цепь при непредельности состава не обнаруживает реакций прямого присоединения и следовательно не имеет двойных связей, то в ней нужно признать наличность замкнутого кольца, который может быть или пиперидиновым или пирролидиновым.

Первоначально думали, что никотин образован двумя пиридиновыми ядрами, но впоследствии оказалось, что это не так. При действии на никотин бромом и щелочью, получаются продукты замены водорода частью бромом, частью кислородом. Продукты эти, распадаясь под влиянием щелочи дают метил-амин, образование которого определенно указывает на присутствие в молекуле никотина азота, соединенного с метильной группой; следовательно боковая цепь может быть только 5-ти членным, пирролидиновым кольцом. Так как вместе с метил-амином образуются малоновая $COOH.CH_2.COOH$ и никотиновая кислоты, то никотину следует придать такую формулу:

CH_3
N
CH C — CH CH_2
CH
CH CH CH_2 CH_2
N

Место разрыва кольца при образовании метил-амина и малоновой кислоты показаны пунктиром. Синтез никотина удалось осуществить Пиктэ. Он взял за исходный продукт β-амино-пиридин и к нему присоединил пиррольное ядро следующим образом. Как известно [1]) пиррольное кольцо получается при нагревании аммонийной соли слизевой кислоты; вместо аммонийной соли Пикте взял слизевую кислоту, в которой один кислотный водород заменен аммонием, а другой β—амино-пиридином; при нагревании такой смешан-

$C_5H_4N{-}C.NH_3OOC.(CHOH)_4.COONH_4 \longrightarrow C_5H_4N{-}C{-}N{<}\begin{matrix}CH=CH\\ |\\ CH=CH\end{matrix} + 4H_2O$

ной соли выделяется вода и аммиак и замыкается кольцо. Как было изложено в предыдущей главе, радикалы, замещающие водород при азоте пиррольного ядра, при соответственном нагревании могут перемещаться, переходя от азота к соседнему атому углерода. Такой переход совершается и при нагревании полученного Пикте β—пиридин-пиррола;

$C_5H_4N{-}C{-}N{<}\begin{matrix}CH=CH\\ |\\ CH=CH\end{matrix} \longrightarrow C_5H_4N{-}C{-}\begin{matrix} & NH & \\ C & & CH\\ \| & & \|\\ CH & - & C\end{matrix}$

Полученное соединение (α,β — пиридин-пиррол) уже очень сходно с никотином, но отличается от него меньшим содержанием водорода, так как заключает пиррольное кольцо вместо пирролидинового, а кроме того водород при азоте не замещен на метильную группу Метильную группу удалось ввести обычным путем—действием CH_3J и получить никотирин; значительно большие затруднения встретила попытка гидрировать пиррольное ядро. После многих неудач при применении обычных методов восстановления, задача эта была решена окольным путем, именно последовательным восстановлением с помощью цинка галоидных производных никотирина:

$C_5H_4N{-}C{-}\begin{matrix} & N-CH_3 & \\ C & & C\\ \| & & \|\\ CH & - & CH\end{matrix} + 2H_2 \longrightarrow C_5H_4N{-}C{-}\begin{matrix} & N-CH_3 & \\ CH & & CH_2\\ | & & |\\ CH_2 & - & CH_2\end{matrix}$

5. Алкалоиды, содержащие кислород.

Атропин.

Алкалоиды, содержащие кислород отличаются более сложным строением; в качестве примера рассмотрим атропин и кокаин. *Атропин*, однокислотное основание, имеющее состав $C_{17}H_{23}NO_3$, содержится в белладонне Atropa Bel-

[1]) См. выше стр 16.

ladonna) и в семенах дурмана (Datura Strammonium); его физиологическое действие заключается в способности расширять зрачек; благодаря этому свойству атропин применяется в медицине при лечении глазных болезней. Действие его чрезвычайно сильно, одной капли раствора, содержащего 1 ч. атропина на 130000 частей воды достаточно, чтобы вызвать расширение зрачка у млекопитающих; очень ядовит. Для выделения свободного алкалоида его извлекают хлороформом из сока белладонны, хлороформенную вытяжку выпаривают досуха и остаток перекристаллизовывают из спирта. Атропин представляет собой бесцветные иглы, плавящиеся при 115°. При нагревании со щелочами ($Ba(OH)_2$) он распадается па соль троповой кислоты и *тропин*. Троповая кислота представляет собой фенилированную молочную кислоту:

$$
\begin{array}{ccc}
 & & CH_2\,OH \\
 & & | \\
C_6H_5 & - & CH \\
 & & | \\
 & & COOH
\end{array}
$$

Тропин содержит один атом кислорода в виде OH и циклическую группировку; ему придают такое строение:

$$
\begin{array}{ccccc}
H_2C & -- & CH & -- & CH_2 \\
| & & | & & | \\
| & & N.CH_3 & & CH.OH \\
| & & | & & | \\
H_2C & -- & CH & -- & CH_2
\end{array}
$$

В настоящее время тропин рассматривают, как производное основного бескислородного ядра *тропана*, образованного слиянием пиперидинового и пирролидинового циклов:

$$
\begin{array}{c}
CH_2 - CH_2 \\
| \\
CH_2 - CH_2
\end{array}
\!\!>N - CH_3 \;+\; CH_3 - N\!\!<
\begin{array}{c}
CH_2 - CH_2 \\
\\
CH_2 - CH_2
\end{array}
\!\!>CH_2 \;\longrightarrow
$$

$$
\longrightarrow\quad
\begin{array}{ccccc}
CH_2 & -- & CH & -- & CH_2 \\
| & & | & & | \\
| & & N.CH_3 & & CH_2 \\
| & & | & & | \\
CH_2 & -- & CH & -- & CH_2
\end{array}
$$

Присутствие водного остатка в тропине [1]) обнаруживается обычными реакциями, а его вторичный характер доказывается реакциями окисления, приводящими к кетону — тропанону:

$$
\begin{array}{ccccc}
CH_2 & -- & CH & -- & CH_2 \\
| & & | & & | \\
| & & NCH_3 & & CO \\
| & & | & & | \\
CH_2 & -- & CH & -- & CH_2
\end{array}
$$

[1]) Рациональнее было бы назвать *тропанол*, т. к. это алкоголь.

Доказательством того, что группа CO соединена с двумя группами CH_2 — является наклонность вступать в реакцию конденсации с альдегидами, свойственную лишь кетонам, заключающим группы $CH_2 — CO \; CH_2$; такой кетон дает производное с двумя молекулами альдегида. Окислением тропанона получается кислота, от которой с выделением азота можно перейти к непре-

```
CH₂      CH      CH₂                  CH = CH — CH₂
 |________|_______|                    |
 |        |       |                    |      COOH + CH₃.NH₂
 |      N.CH₃   COOH     ──→           |
 |        |                            |
 |________|_______—COHH                CH = CH — COOH  ──→ пимелиновая кислота.
CH₂      CH
```

дельной кислоте, содержащей цепь из 7 атомов углерода, а эту последнюю восстановлением можно перевести в нормальную *пимелиновую* кислоту:

$$COOH — CH_2 . CH_2 . CH_2 . CH_2 \, CH_2 — COOH$$

чем и доказывается наличность семичленного углеродного цикла в тропане и его производных.

Вильштетеру, исходя из *суберона*, кетона, содержащего 7-ми членное кольцо, рядом сложных переходов удалось приготовить синтетический тропанол (тропин), а затем, сочетав последний с троповой кислотой, получить атропин,

```
CH₂—CH₂—CH₂
 |        |
 |        CO
 |        |
CH₂—CH₂—CH₂
```

являющийся сложным эфиром тропанола и троповой кислоты:

```
CH₂ —CH——CH₂
 |     |    |
 |   N.CH₃ CH.O.CO.CH.CH₂OH
 |     |    |          |
CH₂ —CH——CH₂          C₆H₅
```

Кокаин по своему строению весьма близок к атропину. Если в тропаноле заменить водород одной из групп CH_2, соединенных с CHOH, на корбоксильную группу COOH, то получится экгонин, продукт, образующийся из кокаина при нагревании его с HCl. Так как при этом получается также метиловый спирт и бензойная кислота, то следовательно молекула кокаина образована метиловым эфиром экгонина в сочетании с бензойной кислотой:

```
CH₂—CH——CH.CO.O.CH₃
 |    |    |
 |  N.CH₃ CH.O.CO.C₆H₅
 |    |    |
CH₂—CH₂——CH₂
```

Хинин и цинхонин.

Кроме уже рассмотренных выше алкалоидов, значительный интерес представляют также алкалоиды хинной корки. Еще в 1640-х годах были обнаружены целебные свойства хинной корки, действующей как жаропонижающее

при заболеваниях малярией. Рядом обстоятельных исследований было установлено, что в хинной корке содержится более десяти различных алкалоидов, из которых наибольшее значение принадлежит *хинину* $C_{20}H_{24}O_2N_2$ и *цинхонину* $C_{19}H_{22}ON_2$. Оба эти алкалоида являются веществами твердыми, кристаллическими и обладают свойствами двукислотных двутретичных оснований. Строение их было установлено усилиями целого ряда химиков, в особенности Жерара, работавшего в 40-х годах, а затем Кенигса, Скраупа, Рабе и др. Жерару удалось показать, что при действии щелочей из цинхонина получается хинолин, а из хинина мета-окси хинолин. Аналогичные результаты дали реакции окисления, приведшие к образованию одной из хинолин-карбоновых кислот, которая под влиянием дальнейшего окисления дает пиридин-трикарбоновую кислоту:

HOOC — C, C — COOH, CH, CH, N, HOOC — C (пиридин-трикарбоновая кислота)

CH, C, C — COOH (γ), CH β, CH α, N, C, CH, CH, CH (хинолин-карбоновая кислота)

Положение карбоксильных групп в пиридин-трикарбоновой кислоте определяет строение хинолин-карбоновой кислоты; две группы COOH образовались при разрыве бензольного ядра хинолина под влиянием окисления, третья же группа в γ положении указывает на то место, где произошел разрыв связи хинолина с остальной частью молекулы цинхонина.

Строение части молекулы цинхонина, остающейся за вычетом хинолина, долгое время было очень неясно. При помощи реакции присоединения брома и молекулярной рефракции [1]) удалось обнаружить, что эта группа содержит двойную связь жирного характера, а окисление, приводящее к образованию муравьиной кислоты, показало что двойная связь находится в виде группировки $CH{=}CH_2$, (муравьиная кислота может образоваться лишь в том случае, если двойная связь находится в конце цепи, напр., в бутилене $CH_3 - CH_2 - CH = CH_2$; из $CH_3 - CH = CH - CH_3$ муравьиная кислота окислением получена быть не может). Кроме того цинхонин содержит и атом кислорода в виде спиртового остатка; этот спиртовый остаток имеет вторичный характер, так как при окислении дает кетон. По месту нахождения этой кетонной группы и происходит разрыв с отщеплением хинолина, под влиянием дальнейшего окисления. Так как часть, остающаяся по отщеплении хинолина, при значительной непредельности состава — $C_9H_{14}N$ — заключает лишь одну двойную связь, то в ней необходимо предположить существование замкнутых группировок. Действительно, при окислении цинхонина (по отщеплении хинолина) получается сначала мерохинен $C_8H_{13}NCOOH$, при дальнейшем окислении переходящий в пиперидин-дикарбоновую кислоту:

HOOC, COOH, NH (пиперидин-дикарбоновая кислота)

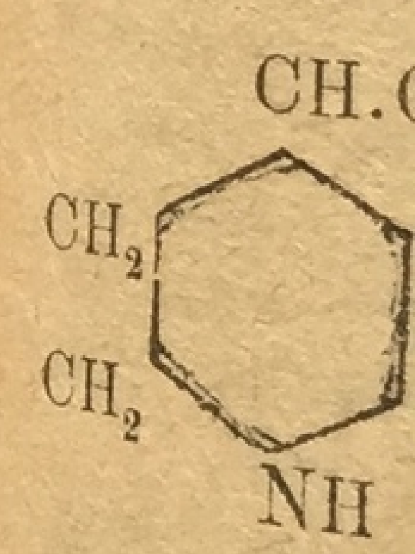
[1]) См. курс органической химии Н. Я. Демьянова.

Одна из карбоксильных групп этой кислоты образовалась за счет окисления боковой цепи с двойной связью, другая же карбоксильная группа указывает на присутствие в мерохинене еще одной боковой цепи Но так как непредельность состава цинхонина не позволяет предположить существования другой боковой цепи кроме $CH_2 = CH$ (дающей при окислении муравьиную кислоту), то остается предположить, что рассматриваемая часть молекулы цинхонина заключает две кольчатых группировки, из которых одна разрывается при отщеплении хинолина и дает начало второй боковой цепи мерохинена. Все эти соображения заставляют придать цинхонину следующую формулу строения, вполне об'ясняющую все его превращения:

```
CH2 = CH.CH — CH — CH2                  CH2 = CH.CH — CH — CH2
       |      |     |                          |      |     |
       |     CH2    |                          |     CH2    |
       |      |     |                          |      |     |
       |     CH2    |                          |     CH2    |
       |      |     |                          |      |     |
      CH2 —  N —   CH                         CH2 — NH    COOH
                ......|......      ──→
                    CH.OH                               COOH
                      |                                  |
           CH    C   CH                                  C
      HC               CH                          (хинолин)
      CH               CH                                N
           CH    C   N
```

действительно, разрыв молекулы под влиянием окисления по месту, указанному пунктиром, ведет к образованию с одной стороны хинолин-карбоновой кислоты, а с другой—мерохинена, последний по отгорании боковых цепей дает β, γ—пиперидин-карбоновую кислоту:

```
CH2 = CH.CH — CH — CH2
       |      |     |                    HOOC      CH — COOH
       |     CH2    |                        \    /  \
       |      |    COOH     ──→               HC      CH2
       |     CH2                              |        |
       |      |                              H2C      CH2
      CH2 —  NH                                  \  /
                                                  NH
```



Так как при окислении хинина получается метоксихинолин-карбоновая кислота, то ему придают следующее строение:

```
CH2 = CH.CH — CH — CH2
       |      |      |
       |     CH2     |
       |      |      |
       |     CH2     |
       |      |      |
      CH2 —  N  —   CH
                     |
                   CH OH
                     |
                     C
CH3 — O — C(хинолиновое ядро)
                N
```

Бициклическая система, образующая вторую половину молекулы хинина носит название *хинуклидина* и может быть представлена, как продукт слияния двух пиперидиновых ядер. Сравнительно недавно она была получена синтетически из пиперидина, как исходного продукта:

```
  CH.CH2.CH2.OH          CH2   CH   CH2             CH2   CH   CH2
CH2        CH2            |     |     |              |     |     |
                 ⟶        |    CH2    |      ⟶       |    CH2    |     +HBr
CH2        C2H            |     |     |              |     |     |
     NH                   |   CH2Br   |              |    CH2    |
                         CH2   NH   CH2             CH     N    CH2
```

Нельзя не отметить сходства этой группировки с тропановым ядром, также бициклическим, образованным слиянием двух пирролидиновых ядер [1]). Скелет, образованный хинуклидиновым и хинолиновым ядрами, лежит в основе и других алкалоидов хинной корки . Из них заслуживает упоминания *купреин*, представляющий собой продукт замена в цинхонине водорода на OH, а также цинхонидин и хинидин, являющиеся изомерами цинхонина и хинина.

---

[1]) Хинуклидиновое ядро встречается не только в представителях рода *Cinchona*, но и в других растениях; так, она входит в состав найденного в люпине и в дроке алкалоида *спартеина:*

```
CH2 — CH — CH.CH2.HC — CH — CH2
 |     |     |          |     |
 |    CH2    |         CH2    |
 |     |     |          |     |
 |    CH2    |         CH2    |
 |     |     |          |     |
 |     |     |   H2C — N  — CH2
CH2 — N  — CH2
```

Опий.

Кроме рассмотренных выше алкалоидов, заслуживают упоминания также алкалоиды опия и чилибухи

Опий—высушенный млечный сок незрелых головок опийного мака Papaver Somniferum,—содержит в своем составе, кроме меконовой кислоты, смолистых веществ и других примесей, около 20 различных алкалоидов, в сумме составляющих до 19%. Главная роль среди алкалоидов опия принадлежит *морфину* $C_{17}H_{17}NO(OH)_2$, встречающемуся часто в значительных количествах (8—16%). С химической стороны морфин представляет третичное основание; из двух содержащихся в нем водных остатков, один имеет алкогольный, а другой фенольный характер Морфин (а также его метиловой эфир-*кодеин*) является производным фенантреновой ($C_{14}H_{10}$—образованной слиянием 3-х бензольных ядер) группы; строение его весьма сложно и окончательно не установлено Другие из алкалоидов, опия как папаверин $C_{20}H_{21}NO_4$ и наркотин $C_{22}H_{23}NO_7$ являются производными изохинолинового ядра Наркотину придают следующее строение:

CH2 CH
C
CH2 C—O
CH2
CH CH_3.N C—O
C
CH C—CH— CH C—OCH_3
>O
CH_3O—C C - CO
C
OCH_3

В медецине опий употребляется как болеутоляющее, уменьшающее нервную возбудимость и снотворное средство.

Стрихнин и бруцин.

Алкалоиды чилибухи—Stryhnos nux vomica—*стрихнин* $C_{21}H_{22}N_2O_2$ и *бруцин* $C_{22}H_{26}N_2O_2$. Стрихнин является одним из самых сильных растительных ядов; его отравляющее действие распространяется лишь на спинной мозг, не затрагивая головного и выражается периодическими судоргами и столбняком. В малых дозах стрихнин применяется в качестве сильного возбуждающего средства. Бруцин менее ядовит, нежели стрихнин; в качественном анализе употребляется как чувствительный реактив на азотную кислоту. Весьма близок к алкалоидом чилибухи *курарин* $C_{16}H_{19}N_2O$, главная составная часть кураре—южно-американского стрельного яда, приготовляемого из коры Strychnos toxifera. Курарин крайне ядовит; он парализует периферические окончания двигательных нервов и при отравлении им смерть наступает от задушения, при ненарушенном сознании; действие курарина прямо противоположно действию стрихнина и поэтому он может служить противоядием при отравлении стрихнином и при столбняке. Строение этих алкалоидов не выяснено. При нагревании со щелочами из стрихнина были выделены хинолиновая, пиридиновая и индольная группировки

6. Роль алкалоидов в растении. Пути образования алкалоидов.

Роль, которую играют алкалоиды в растительном организме, еще не вполне выяснена. Некоторые смотрят на алкалоиды, как на вещества, выра- батываемые растениями в целях собственной защиты, но этот взгляд не может считаться достаточно обоснованным, тем более, что многие алкалоиды ядовиты лишь для высших животных, низшим же не причиняют вреда. Не- сколько более вероятным является взгляд на алкалоиды, как на отбросные вещества, т. е. на ту форму в которую высшие растения переводят вредные для них продукты обмена веществ. В этом смысле роль их считается анало- гичной той роли, которую играют в животном организме гиппуровая кислота, фенол-сульфокислота и др. соединения, служащие для обезвреживания и выве- дения из организма ядовитых веществ фенола, индиговых соединений и проч. Весьма вероятно, что вопрос о роли алкалоидов и не имеет единого решения, что различным группам алкалоидов в различных растениях принадлежат не одинаковые роли.

Точно также нельзя выставить единой точки зрения на те пути, кото- рые приводят к образованию алкалоидов в растениях. Можно лишь ука- зать на те возможные реакции и вероятные источники, которые наиболее естественным образом позволяют представить себе образование этих сложных соединений. Вопрос о происхождении алкалоидов может быть разделен на две части: первую - о связи и переходах от основного алкалоидного ядра к его производным и вторую — об образовании самых характерных ядер. Ответ на первую часть этого вопроса можно видеть в той легкости, с какой вообще текут при содействии энзимов реакции выделения воды, восстановления, окис- ления, декарбоксилирования и т. д. приводящие в конце концов к разнооб- разным производным того или дрогого основного ядра Из этого однако не следует, чтобы нам хорошо было известно течение реакций в каждом отдель- ном случае.

Что же касается источников образования самих основных ядер, то како- выми могут считаться компоненты белковой молекулы, заключающие в себе пиррольные и индольные группировки, (а также быть может пиррольные кольца, входящие в состав хлорофилла).

Такого воззрения на происхождение основных простых ядер — пирроли- динового или пиррольного придерживается Пикте. Подтверждение своему воз- зрению он видит в том, что в некоторых растениях (табаке и др.) наряду со сложными типичными алкалоидами ему удалось найти пирролидин и метилиро- ванный при N пирролидин; обычно в растениях эти ядра в свободном состоя- нии не находятся, и весьма вероятно, что находясь в растениях заключающих алкалоиды, они играют роль материала для синтеза ядер с большим числом членов, например пиридинового. Их он называет протоалкалоидами, полагая, что образовались они на счет пролина белка и что далее они являются исход- ным материалом для постройки настоящих сложных алкалоидов.

Так как в белковой молекуле имеются только пиррольные и индольные, а не пиридиновые (пиперидиновые) или хинолиновые ядра, входящие в алка- лоиды, то центр тяжести вопроса об образовании алкалоидов, переносится к переходам от пирролидина к пиперидину и от индола к хинолину.

Переход от этих колец к пиридиновым и хинолиновым в лабораторной обстановке может быть произведен различными способами, например пропу- сканием метилированных гомологов этих ядер через нагретые трубки или, как это делал Пиктэ, сухой перегонкой с известью продуктов гидролиза белка в присутствии формальдегида. Но условия течения этих реакций па-

столько отличны от условий, имеющих место в растительном организме, что искать здесь какую либо аналогию будет не основательно. Значительно более вероятным является следующий путь. Работами Н. Я. Демьянова, а позднее Валлаха, обнаружена закономерность, устанавливающая, что циклические амины с группой NH_2 в боковой цепи $-CH_2.NH_2$ при действии азотистой кислоты образуют алкоголь с циклом, заключающим на один атом углерода больше, например

```
CH2—CH2                    CH2—CH2
|     |         ——→        |      >CH.OH
CH2—CH2CH2NH2              CH2—CH2
```

Подобная же реакция перехода от цикла с n атомами углерода к циклу с n + 1 атомами имеет место и при действии слабых органических кислот на соответствующие алкоголи.

Например алкоголь

```
CH2—CH—CH2OH
|    |
CH2—CH2
```

при нагревании со щавелевой кислотой переходит в циклопентен:

```
CH2—CH
|        >CH
CH2—CH2
```

Допуская, что к подобному превращению способны и алкоголи пирролидинового (или пиррольного) ряда с боковой цепью CH_2 OH напр.

```
CH2—CH2
|    |
CH2\/CH—CH2OH
   NH
```

(получение и изучение которого ведется в лаборатории орг. химии П. С. Х. Ак.), можно было бы об'яснить образование шестичленных колец из пятичленного кольца пролина так:

```
CH2—CH2              CH2—CH2              (CH2—CH\        )
|    |               |    |               (|     |  >CH2  )
CH2  CH.CH2OH  →     CH2  CH.CH2OH  →     (CH2   CH/      )  →
  \ /                  \ /                (  \  /         )
  HN                   NH                 (   NH          )

            /CH2\
         CH2     CH
  ——→    |       ||
         CH2     CH
            \NH/
```

аналогично установленному опытом (в лабор. П. С. Х. Ак.—Н. А. Розановым) переходу:

$$\begin{array}{l} CH_2-CH_2 \\ \;|\qquad\quad | \\ CH_2 \quad CH-CH_2OH \\ \quad\diagdown\;\diagup \\ \quad CH_2 \end{array} \rightarrow \left\{ \begin{array}{l} CH_2-CH \\ \;|\qquad\; | \;\diagdown \\ CH_2 \quad CH \;\diagup CH_2 \\ \quad\diagdown\;\diagup \\ \quad CH_2 \end{array} \right\} \rightarrow \begin{array}{c} \diagup CH_2 \diagdown \\ CH_2 \qquad CH \\ | \qquad\quad \| \\ CH_2 \qquad CH \\ \diagdown CH_2 \diagup \end{array}$$

Точно также может быть представлен переход от индольного кольца к хинолиновому.

Кроме того, образование этих алкалоидных колец возможно и из соединений с открытой цепью, напр. из амино-кислот—отнятием воды или аммиака, как это было подробнее разобрано в главе об азотистых гетероциклах. Что же касается образования бициклических ядер, то здесь является очень ценным наблюдение Вильштетера, сопоставившего алкалоид *гигрин*, выделенный из некоторых растений с более сложным тропановым кольцом, лежащим в основе алкалоидов пасленовых растений.

$$\begin{array}{l} CH_2-CH \quad -CH_2 \\ |\qquad\quad | \qquad\quad | \\ |\qquad N.CH_3 \;\; CO \\ |\qquad\quad | \qquad\quad | \\ CH_2-CH \qquad CH_3 \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{l} CH_2-CH--CH_2 \\ |\qquad\quad | \qquad\quad | \\ |\qquad N.CH_3 \;\; CH_2 \\ |\qquad\quad | \qquad\quad | \\ CH_2-CH--CH_2 \end{array}$$

Как видно из сравнения формул, замыкание кольца может быть легко осуществлено с помощью энзиматических реакций, обычных для растительной клетки.

Алфавитный указатель.

Оглавление.

19-я типография М. С. Н. Х. Аренд. Книгоизд. Студ. П. С.-Х. Акад. и К°.
Долгоруковская ул., д. 33. Тел. № 66-82 и 1-96-52.